

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rizmoic 200 mikrogrami apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mikrogramus naldemedīna (*naldemedine*) (tosilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļa (diametrs apmēram 6,5 mm), dzeltena tablete ar iespiestu uzrakstu vienā pusē „222” un *Shionogi* logotipu un otrā pusē „0.2”.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rizmoic ir paredzēts opioīdu izraisīta aizcietējuma (OIA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kas iepriekš ir ārstēti ar caurejas līdzekli.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā naldemedīna deva ir 200 mikrogrami (viena tablete) vienu reizi dienā.

Rizmoic var lietot kopā ar caurejas līdzekļiem vai bez tiem. To drīkst lietot jebkurā diennakts laikā, bet to ieteicams lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Pirms sāk Rizmoic lietošanu, pretsāpju līdzekļu dozēšanas režīmu mainīt nav nepieciešams.

Rizmoic lietošana jāpārtrauc, ja pārtrauc ārstēšanu ar pretsāpju zālēm – opioīdiem.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieredze par terapeitisko iedarbību 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota, tāpēc šajā vecuma grupā ārstēšana ar naldemedīnu jāsāk piesardzīgi.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieredze par terapeitisko iedarbību pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota, tāpēc šādi pacienti, sākot ārstēšanu ar naldemedīnu, klīniski jāuzrauga.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Opioīdu grupas pretsāpju zāles*

Pieredze ar pacientiem, kas ārstēti ar opioīdu grupas pretsāpju zālēm, lietojot dienas devas, kuras pārsniedz ekvivalentu 400 mg morfīna devu, ir ierobežota. Nav pieredzes ar pacientiem, kam ārstēts aizcietējums, ko izraisījuši daļēji opioīdu mī agonisti (piemēram, buprenorfīns).

### *Pediātriskā populācija*

Naldemedīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Rizmoic jālieto vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar diagnosticētu vai iespējamu kuņģa-zarnu trakta nosprostoju vai perforāciju vai pacienti ar paaugstinātu recidivējoša nosprostoju risku, jo iespējama kuņģa-zarnu trakta perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Pēcregistrācijas laikā ir ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem, tostarp gadījumiem ar letālu iznākumu, naldemedīnu lietojot pacientiem, kam bija paaugstināts kuņģa-zarnu trakta (KZT) perforācijas risks (piemēram, divertikuloze un ļaundabīgi audzēji kuņģa-zarnu traktā vai metastāzes vēderplēvē).

Naldemedīnu nedrīkst lietot pacientiem ar diagnosticētu vai iespējamu KZT nosprostoju vai pacientiem ar paaugstinātu recidivējoša nosprostoju risku, jo iespējama KZT perforācija (skatīt 4.3. apakšpunktu). Attiecībā uz naldemedīna lietošanu jāievēro piesardzība pacientiem ar jebkuriem stāvokļiem, kas varētu nelabvēlīgi ietekmēt kuņģa-zarnu trakta sienas veselumu (piemēram, peptiskas čūlas slimība, *Ogilvie* sindroms, ļaundabīgs KZT audzējs, Krona slimība). Katram pacientam jāņem vērā vispārīgā ieguvuma un riska attiecība. Jāuzrauga, vai pacientiem neatīstās stipras, ilgstošas vai progresējošas sāpes vēderā. Ja ir aizdomas par nosprostoju vai perforāciju, naldemedīna lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Lietojošiem Rizmoic, ziņots par blakusparādībām vēderā (piemēram, sāpēm vēderā, vemšanu un caureju). Pacientiem jāiesaka ziņot ārstam par smagiem, ilgstošiem vai progresējošiem simptomiem. Ja ir smaga caureja vai stipras sāpes vēderā, jāuzrauga, vai pacientam nerodas dehidratācija, un tā jāārstē, vajadzības gadījumā lietojot līdzekļus rehidratācijai un piemērotu ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Opioīdu atcelšanas sindroms

Opioīdu atcelšanas sindroms ir trīs vai vairāku šādu pazīmju vai simptomu kopums: disforisks garastāvoklis, slikta dūša vai vemšana, sāpes muskuļos, asarošana vai rinoreja, acs zīlītes paplašināšanās vai zosāda, vai svīšana, caureja, žāvāšanās, drudzis vai bezmiegs. Opioīdu atcelšanas sindroms parasti attīstās dažu minūšu līdz vairāku dienu laikā pēc opioīdu antagonista lietošanas. Attiecībā uz atcelšanu jāievēro piesardzība. Ja rodas opioīdu atcelšanas sindroms, pacientiem jāiesaka pārtraukt naldemedīna lietošanu un sazināties ar ārstu. Naldemedīna klīniskajā programmā ziņots par iespējamu opioīdu atcelšanas sindroma gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar hematoencefāliskās barjeras bojājumiem (piemēram, primāriem galvas smadzeņu ļaundabīgiem audzējiem, metastāzēm centrālajā nervu sistēmā (CNS) vai citiem iekaisīgiem stāvokļiem, aktīvu multiplo sklerozi un progresējošu Alcheimera slimību) var būt paaugstināts opioīdu atcelšanas sindroma vai samazinātas analģēzijas risks. Šiem pacientiem jāapsver naldemedīna

vispārīgā ieguvuma un riska attiecība, rūpīgi uzraugot, vai nerodas opioīdu atcelšanas sindroma simptomi.

#### Pacienti ar kardiovaskulāriem stāvokļiem

Naldemedīns nav pētīts klīnisko pētījumu programmā pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijis miokarda infarkts, insults vai pārejoša išēmiska lēkme 3 mēnešu laikā kopš atlases. Lietojot Rizmoic, šie pacienti klīniski jāuzrauga.

QTc pētījums, kas veikts ar naldemedīnu veselīgiem brīvprātīgajiem, neliecināja par QT intervāla pagarināšanos. Pacientus ar kardiovaskulāru slimību riska faktoriem neizslēdza no naldemedīna klīnisko pētījumu programmas; visbiežāk ziņotie riska faktori bija  $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  un hipertensija un/vai dislipidēmija slimības anamnēzē.

#### Smagi aknu darbības traucējumi

Naldemedīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem nav ieteicams lietot naldemedīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem un induktoriem

Naldemedīna lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, greipfrūtu sulu, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonavīru, indinavīru, sahinavīru, telitromicīnu un klaritromicīnu) izraisa naldemedīna iedarbības pastiprināšanos un var paaugstināt nevēlamu blakusparādību risku. Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem.

Naldemedīna lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), rifampicīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu) izraisa naldemedīna iedarbības pavājināšanos un var samazināt naldemedīna efektivitāti. Nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Naldemedīna lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, efavirenzu) nav pētīta, tāpēc jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, tātad būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Citu zāļu ietekme uz naldemedīnu

Naldemedīnu metabolizē galvenokārt CYP3A, kā arī nedaudz UGT1A3, un tas ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu.)

#### *Mijiedarbība ar CYP3A inhibitoriem*

Itrakonazols, spēcīgs CYP3A inhibitors, 2,9 reizes pastiprināja naldemedīna iedarbību, kas var paaugstināt nevēlamu blakusparādību risku.

Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, greipfrūtu sulu, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonavīru, indinavīru, sahinavīru, telitromicīnu un klaritromicīnu. Ja nav iespējams izvairīties no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, jāuzrauga, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, flukonazolu, var paaugstināt naldemedīna koncentrāciju plazmā. Ja lieto vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, jāuzrauga, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Lietojot vienlaicīgi ar vājiem CYP3A inhibitoriem, mijiedarbības riska nav.

#### *Mijiedarbība ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem*

Rifampicīns, spēcīgs CYP3A induktors, nozīmīgi – par 83% – pavājināja naldemedīna iedarbību. Nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, piemēram, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), rifampicīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Naldemedīna lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem induktoriem (piemēram, efavirenzu) nav pētīta, tāpēc pacienti jāuzrauga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Mijiedarbība ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem*

Lietošana vienlaicīgi ar P-gp inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu, var paaugstināt naldemedīna koncentrāciju plazmā. Ja naldemedīnu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem, jāuzrauga, vai nerodas nevēlamās blakusparādības.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par naldemedīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Naldemedīna lietošana grūtniecības laikā var izraisīt opioīdu atcelšanas sindromu auglim, jo augļa hematoencefāliskā barjera ir nenobriedusi.

Naldemedīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar naldemedīnu.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai naldemedīns/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati par žurkām liecina par naldemedīna izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietojot terapeitiskas devas, vairums opioīdu (piemēram, morfīns, meperidīns, metadons) nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Teorētiski ir iespējams, ka naldemedīns izraisa opioīdu atcelšanas sindromu ar krūti barotam jaundzimušajam, kura māte lieto opioīdu receptoru agonistu.

Nevar izslēgt risku zīdainim.

Naldemedīns nav ieteicams bērna barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Dati par naldemedīna ietekmi uz fertilitāti cilvēkam nav pieejami. Naldemedīna klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu iedarbību uz žurku tēviņu un mātišu fertilitāti vai reproduktīvo funkciju nekonstatēja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Naldemedīns neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA bija sāpes vēderā (7,8%), caureja (5,9%), slikta dūša (3,6%) un vemšana (1,1%). Vairākums šo kuņģa-zarnu trakta blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, un, neatceļot ārstēšanu ar naldemedīnu, tās izzuda. Pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA ziņots par vienu nopietnu sāpju vēderā gadījumu un vienu nopietnu sliktas dūšas gadījumu.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar vēzi un OIA bija caureja (24,5%) un sāpes vēderā (3,9%). Vairākums šo kuņģa-zarnu trakta blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, un ārstējot tās izzuda. Pacientiem ar vēzi un OIA ziņots par diviem nopietniem caurejas gadījumiem.

##### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulās veidā

Klīniskajos pētījumos ziņotās ar naldemedīna 200 mikrogramu tablešu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA un pacientiem ar vēzi un OIA tabulās sakārtotas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Biežuma kategorijas definētas atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. Saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un pēc biežuma sakārtotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un opioīdu izraisītu aizcietējumu**

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība <sup>a</sup>	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Sāpes vēderā <sup>b</sup> Slikta dūša Vemšana			Kuņģa-zarnu trakta perforācija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Opioīdu atcelšanas sindroms		

<sup>a</sup> Klīniskajos pētījumos ar naldemedīnu novērots viens nopietns paaugstinātas jutības reakcijas gadījums. Pacients atlaba pēc daļības pētījumā pārtraukšanas.

<sup>b</sup> MedDRA ieteicamie termini: sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera lejasdaļā un nepatīkama sajūta vēderā.

**2. tabula. Saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un pēc biežuma sakārtotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar vēzi un opioīdu izraisītu aizcietējumu**

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Sāpes vēderā <sup>a</sup>		Kuņģa-zarnu trakta perforācija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Opioīdu atcelšanas sindroms	

<sup>a</sup> MedDRA ieteicamie termini: sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera lejasdaļā un nepatīkama sajūta vēderā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Opioīdu atcelšanas sindroms*

Iespējams opioīdu atcelšanas sindroms, kas definēts kā vismaz trīs iespējami ar opioīdu atcelšanas sindromu saistītas nevēlamās blakusparādības, kas radās tajā pašā dienā un kas nebija saistītas tikai ar kuņģa-zarnu traktu, radās 0,8% (9/1163) pacientu ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA, lietojot naldemedīnu, salīdzinājumā ar 0,2% (2/1165) pacientu, lietojot placebo, neatkarīgi no uzturošās terapijas ar opioīdiem, un 0,6% (1/155) pacientu ar vēzi un OIA, lietojot 200 mikrogramus naldemedīna, salīdzinājumā ar 0% (0/152) pacientu, lietojot placebo. Simptomi bija, piemēram, hiperhidroze, drebuļi, pastiprināta asarošana, karstuma viļņi/piesarkums, drudzis, šķaudīšana, aukstuma sajūta, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana, artralģija, mialģija un tahikardija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA un pacientiem ar vēzi un OIA visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes vēderā, caureja, slikta dūša un vemšana. Vairākums šo kuņģa-zarnu trakta blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, un ārstējot tās izzuda. Terapijas pārtraukšanas rādītājs ārstēšanas ar 200 mikrogramiem naldemedīna izraisītu nevēlamu blakusparādību kuņģa-zarnu traktā dēļ salīdzinājumā ar placebo bija attiecīgi 3,2% un 1% pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA un attiecīgi 4,5% un 0% pacientiem ar vēzi un OIA.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

##### Veseli brīvprātīgie

Klīniskajos pētījumos veseli brīvprātīgie saņēma vienu līdz 100 mg devu naldemedīna un vairākas devas līdz 30 mg/dienā 10 dienas. Biežāk novēroja no devas atkarīgas ar kuņģa-zarnu traktu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp sāpes vēderā, caureju un sliktu dūšu. Tās bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda.

##### Pacienti ar OIA

Klīniskajos pētījumos pacienti ar OIA saņēma vienu devu naldemedīna (no 0,01 mg līdz 3 mg) un vairākas devas pa 0,4 mg/dienā. Pacientam, kas saņēma vienu 1 mg devu naldemedīna, radās smags zāļu atcelšanas sindroms, tostarp slikta dūša un krampji vēderā, pret slikto dūšu viņš saņēma esomeprazolu un ondansetronu, bet pret krampjiem vēderā – midazolāma hidrohlorīdu. Simptomi izzuda. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar OIA, kas saņēma 0,4 mg/dienā (par ieteicamo devu divas reizes lielāku devu) 4 nedēļas, biežāk radās ar kuņģa-zarnu traktu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp caureja un sāpes vēderā, bieži vien 1–2 dienu laikā pēc sākotnējās devas.

##### Ārstēšana

Īpaša antidota pret naldemedīnu nav. Naldemedīns netiek izvadīts no organisma hemodialīzes ceļā. Pārdozēšanas gadījumā rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nerodas opioīdu atcelšanas sindroma iespējamās pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu), un viņiem jānozīmē piemērota balstterapija.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles pret aizcietējumiem, perifēro opioīdu receptoru antagonisti, ATĶ kods: A06AH05.

##### Darbības mehānisms

Naldemedīns ir opioīdu antagonists, kas saistās ar mī, delta un kapa opioīdu receptoriem. Naldemedīns darbojas kā perifēriskas darbības mī opioīdu receptoru antagonists audos, piemēram, kuņģa-zarnu traktā, tādējādi samazinot opioīdu aizcietējumu izraisīto iedarbību, bet neatceļot centrālās nervu sistēmas (CNS) mediēto opioīdu iedarbību.

Naldemedīns ir naltreksona atvasinājums, kam pievienota sānu ķēde, kas palielina molekulas un polu virsmas laukumu, tādējādi samazinot tā spēju šķērsot hematoencefālisko barjeru (HEB); lietojot ieteicamo devu, paredzams, ka naldemedīns iekļūst CNS niecīgā daudzumā. Naldemedīns arī ir P-glikoproteīna (P-gp) izplūdes transportiera substrāts, kas arī var būt iesaistīts naldemedīna iekļūšanas CNS mazināšanā. Atbilstoši tam paredzams, ka naldemedīna aizcietējumu novērsošā iedarbība uz opioīdiem neatceļ CNS mediēto opioīdu pretsāpju iedarbību.

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

Naldemedīna efektivitāte un drošums pierādīts pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA un pacientiem ar vēzi un OIA.

##### *Klīniskie pētījumi pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA*

Naldemedīna drošumu un efektivitāti novērtēja divos vienādos, 12 nedēļas ilgos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos (pētījums V9231 un V9232), kuros naldemedīnu lietoja bez caurejas līdzekļiem, un trešajā ilgstošā, 52 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (pētījums V9235), kurā naldemedīnu lietoja kopā ar caurejas līdzekļiem stabilās devās vai bez tiem, pacientiem ar hroniskām, ar vēzi nesaistītām sāpēm un OIA.

Pacienti, kuri lietoja stabilu morfīnam ekvivalentu opioīdu dienas devu  $\geq 30$  mg vismaz 4 nedēļas pirms iekļaušanas pētījumā un paši ziņoja par OIA, atbilda dalības kritērijiem.

Pētījumā V9231 un V9232 OIA apstiprināja 2 nedēļu ievadposmā un definēja kā ne vairāk par 4 spontānām vēdera izejām (SVI) kopā 14 dienās pēc kārtas un  $< 3$  SVI konkrētajā nedēļā, un vismaz 25% SVI gadījumu ir saistīti ar vienu vai vairākiem šādiem stāvokļiem: 1) piepūle, 2) cieti vai kunkuļaini izkārnījumi; 3) nepilnīgas vēdera izejas sajūta un 4) taisnās zarnas un tūpļa nosprostojuma sajūta. Pētījumā V9235 OIA apstiprināja 2 nedēļu ievadposmā un definēja kā ne vairāk par 4 SVI kopā 14 dienās pēc kārtas un  $< 3$  SVI konkrētajā nedēļā.

SVI definēja kā vēdera izeju (VI) bez caurejas glābējlīdzekļa lietošanas iepriekšējās 24 stundās.

Pētījumā V9231 un V9232 pacienti vai nu nedrīkstēja lietot caurejas līdzekļus, vai viņiem bija jāpiekrīt pārtraukt caurejas līdzekļu lietošanu atlases brīdī, kā arī jāpiekrīt atlases posmā un ārstēšanas posmā lietot tikai izsniegtos caurejas glābējlīdzekļus. Visi pacienti, kas piedalījās pētījumā, OIA ārstēšanai iepriekš lietoja caurejas līdzekļus. Pētījumā V9235 pacienti, kas atlases brīdī lietoja caurejas līdzekļa stabilas devas, (52,4%) drīkstēja turpināt to pašu režīmu bez izmaiņām visu pētījuma laiku. Visos trijos pētījumos ievadposmā un ārstēšanas posmā kā caurejas glābējlīdzekli izmantoja bisakodilu, ja pacientiem VI nebija bijusi 72 stundas, un bija atļauts vienu reizi izdarīt klizmu, ja 24 stundas pēc bisakodila lietošanas viņiem aizvien nebija bijusi VI.

Šajos pētījumos neiekļāva pacientus, kam pierādītas kuņģa-zarnu trakta būtiskas strukturālas patoloģijas.

Pavisam 547 pacientus pētījumā V9231, 551 pacientu pētījumā V9232 un 1246 pacientus pētījumā V9235 attiecībā 1:1 nejaušināti iedalīja grupās, lai saņemtu 200 mikrogramus naldemedīna vai placebo reizi dienā 12 nedēļas pētījumā V9231 un V9232, 52 nedēļas pētījumā V9235.

Pētījumā V9231, V9232 un V9235 pacientu vidējais vecums bija 53,2 gadi; 14,8% bija 65 gadus veci vai vecāki; 62,0% bija sievietes; 80,2% bija baltās rases.

Pētījumā V9231 trīs visbiežāk sastopamo sāpju veidi bija sāpes mugurā (62,0%); sāpes kaklā (8,3%) un osteoartrīts (5,3%). Pētījumā V9232 tās bija sāpes mugurā (53,6%); sāpes (10,2%) un artralģija (7,8%). Pētījumā V9235 trīs visbiežāk sastopamo sāpju veidi bija sāpes mugurā (58,0%); osteoartrīts (9,5%) un sāpes kaklā (8,1%).

Pirms iekļaušanas pētījumā pacienti bija lietojuši pašlaik lietojamus opioīdus vidēji 5 gadus. Pacienti, kas piedalījās pētījumā V9231, V9232 un V9235, lietoja ļoti dažādus opioīdus. Sākumā vidējā morfīnam ekvivalentu opioīdu dienas deva bija 132,42 mg, 120,93 mg un 122,06 mg dienā attiecīgi pētījumā V9231, V9232 un V9235. Sākumā SVI vidējais skaits bija 1,31, 1,17 un 1,60 attiecīgi pētījumā V9231, V9232 un V9235.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā V9231 un V9232 bija pacientu daļa ar SVI atbildes reakciju, kas definēts šādi:  $\geq 3$  SVI nedēļā un izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli par  $\geq 1$  SVI nedēļā vismaz 9 no 12 pētījuma nedēļām un 3 no pēdējām 4 nedēļām. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs pētījumā V9235 bija VI nedēļā biežuma izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12., 24., 36. un 52. nedēļai.

Pētījumā V9231 un V9232 primārais mērķa kritērijs statistiski nozīmīgi atšķīrās naldemedīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 3. tabulu).

Pētījumā V9231 un V9232 bija 4 sekundārie mērķa kritēriji (skatīt 3. tabulu).



**3. tabula. Klīniskie iznākumi pētījumā V9231 un V9232**

	V9231		V9232	
	Naldemedīns (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedīns (N = 276)	Placebo (N = 274)
<b>Pacientu daļa ar SVI atbildes reakciju</b>	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Terapijas iedarbības atšķirība	13,0% (95% TI: 4,8%, 21,3%, p = 0,0020*)		18,9% (95% TI: 10,8%, 27,0%, p < 0,0001*)	
<b>SVI nedēļā biežuma izmaiņas (vismazāko kvadrātu vidējā vērtība)</b>				
No pētījuma sākuma līdz pēdējām 2 ārstēšanas nedēļām**	3,42	2,12	3,56	2,16
No pētījuma sākuma līdz 1. nedēļai**	3,48	1,36	3,86	1,69
<b>PSVI nedēļā biežuma izmaiņas (vismazāko kvadrātu vidējā vērtība)</b>				
No pētījuma sākuma līdz pēdējām 2 ārstēšanas nedēļām**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>SVI bez piepūles nedēļā biežuma izmaiņas (vismazāko kvadrātu vidējā vērtība)</b>				
No pētījuma sākuma līdz pēdējām 2 ārstēšanas nedēļām***	1,46	0,73	1,85	1,10

TI = ticamības intervāls.

\* Statistiski nozīmīga: p vērtību pamatā ir Kokreina-Menteļa-Hensela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) tests.

\*\* p < 0,0001.

\*\*\* p = 0,0003 pētījumā V9231 un p = 0,0011 pētījumā V9232.

Pētījumā V9235 naldemedīna efektivitāti salīdzinājumā ar placebo novērtēja kā sekundāros mērķa kritērijus pēc VI biežuma, dati apkopoti 4. tabulā.

**4. tabula. VI nedēļā biežuma izmaiņas no pētījuma sākuma līdz katram apmeklējumam  
(vismazāko kvadrātu vidējā vērtība) ārstēšanai paredzētajā (*intent to treat, ITT*) grupā pētījumā  
V9235**

	Naldemedīns (N = 621)	Placebo (N = 620)
VI vidējais biežums pētījuma sākumā	2,02	2,02
VI nedēļā biežuma izmaiņas		
12. nedēļa*	3,70	2,42
24. nedēļa*	3,77	2,77
36. nedēļa*	3,88	2,88
52. nedēļa*	3,92	2,92

\* Nominālā p vērtība ≤ 0,0001.

Efektivitāti un drošumu novērtēja arī pacientu ar nepietiekamu atbildes reakciju uz caurejas līdzekli (*laxative inadequate responder, LIR*) un ne *LIR* apakšgrupā.

Pētījumā V9231 un V9232 pacientus, kas atbilstoši vienlaicīgi lietoja zāļu pierakstiem lietojuši caurejas līdzekļus pirms iesaistīšanās pētījumā un to lietošanu pārtraukuši 30 dienās pirms atlasē, un paši ziņojuši par OIA, uzskatīja par *LIR*.

Pacientus, kas nelietoja caurejas līdzekļus 30 dienas pirms atlasē un atlasē vai pēc atlasē lietoja tikai caurejas glābējlīdzekli, uzskatīja par ne *LIR*. Pēc apkopotajiem pētījuma V9231 un V9232 datiem pacientu skaits *LIR* un ne *LIR* apakšgrupā bija 629 (naldemedīns: 317 un placebo: 312) un 451 (naldemedīns: 223 un placebo: 228). Visi pētījuma dalībnieki iepriekš kādā posmā lietoja caurejas līdzekļus OIA ārstēšanai pirms iesaistīšanās V9231 vai V9232 pētījumā.

*LIR* apakšgrupā pacientu daļa ar atbildes reakciju bija lielāka naldemedīna grupā (46,4%) nekā placebo grupā (30,2%), un atšķirība starp grupām (16,2%) bija statistiski nozīmīga ( $p < 0,0001$ ).

Ne *LIR* apakšgrupā atbilstoši rezultātiem *LIR* apakšgrupā pacientu daļa ar atbildes reakciju bija lielāka naldemedīna grupā (54,3%) nekā placebo grupā (38,9%), un atšķirība starp grupām (15,6%) bija statistiski nozīmīga ( $p = 0,0009$ ).

Pētījumā V9235 iegūtie ilgstošas efektivitātes dati, kas definēti kā VI biežuma izmaiņas 52. nedēļā no pētījuma sākuma, ko novērtēja kā sekundāro mērķa kritēriju, pierādīja, ka pacientiem naldemedīna grupā VI bija biežāk nekā pacientiem placebo grupā gan *LIR* (3,10, salīdzinot ar 1,90,  $p = 0,0210$ ), gan ne *LIR* (4,26, salīdzinot ar 3,39,  $p = 0,1349$ ) apakšgrupā.

#### *Klīniskie pētījumi pacientiem ar vēzi un OIA*

Naldemedīna drošumu un efektivitāti novērtēja arī 2 randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos (V9222 un V9236) pacientiem ar vēzi un OIA.

Pacientiem bija jābūt ārstētiem ar opioīdiem  $\geq 14$  dienas pirms atlasē, saņemot stabilu devu. Pētījumos bija 2 nedēļas ilgs atlasē posms, 2 nedēļas ilgs ārstēšanas posms un 4 nedēļas ilgs novērošanas posms. Pacientiem, kas atlasē apmeklējuma laikā saņēma caurejas līdzekli, tā lietošana stabilā devā bija jāturpina līdz ārstēšanas posma beigām. Pacienti drīkstēja vajadzības gadījumā lietot caurejas glābējlīdzekli(-ļus) neatkarīgi no tā, ka pētījuma sākumā lietoja caurejas līdzekļa stabilas devas (bet ne 24 stundu laikā pirms ārstēšanas posma sākuma).

Pētījumā V9222 un V9236 OIA apstiprināja 2 nedēļu ievadposmā un definēja kā  $\leq 5$  SVI 14 dienās pēc kārtas pirms randomizācijas un  $\geq 1$  no norādītajiem simptomiem zarnās  $\geq 25\%$  gadījumu no visām VI reizēm neatkarīgi no caurejas glābējlīdzekļu lietošanas: piepūle vēdera izejas laikā, nepilnīgas vēdera izejas sajūta, vēdera izeja ar cietiem vai spirveida izkārnījumiem.

Pētījumā V9222 un V9236 pacientu vidējais vecums bija 64,3 gadi; 51,8% bija 65 gadus veci vai vecāki; 39,4% bija sievietes; 97,1% bija japāņi.

Vēža pacienti ar OIA 2 nedēļas lietoja 200 mikrogramus naldemedīna vai placebo. Primārais mērķa kritērijs pētījumā V9236 un sekundārais mērķa kritērijs, nepielāgojot dažādos faktorus, pētījumā V9222 bija pacientu daļa ar SVI atbildes reakciju 2 nedēļas ilgajā ārstēšanas posmā. Pacientu atbildes reakciju definēja kā pacientu, kam ir  $\geq 3$  SVI nedēļā un salīdzinājumā ar sākumstāvokli par  $\geq 1$  SVI nedēļā vairāk 2 nedēļas ilgajā ārstēšanas posmā.

**5. tabula. Pacientu daļa ar SVI atbildes reakciju no pacientiem ar vēzi un OIA 2 nedēļas ilgajā ārstēšanas posmā (pētījums V9222 un V9236)**

	V9222			V9236		
	Naldemedīns (N = 58)	Placebo (N = 56)	Terapijas iedarbības atšķirība [95% TI]	Naldemedīns (N = 97)	Placebo (N = 96)	Terapijas iedarbības atšķirība [95% TI]
Pacienti, kam radās atbildes reakcija, 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 vērtība*			< 0,0001			< 0,0001

\* Statistiski nozīmīga: p vērtību pamatā ir Hī kvadrāta tests.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Rizmoic vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Naldemedīns uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot apmēram 0,75 stundās tukšā dūšā. Naldemedīna absolūtā biopieejamība nav noteikta. Naldemedīna aprēķinātā absolūtā biopieejamība ir intervālā no 20% līdz 56%.

Uztura ietekme nav klīniski nozīmīga. Maksimālā koncentrācija plazmā samazinājās par 35% un laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai aizkavējās no 0,75 stundām tukšā dūšā līdz 2,5 stundām pēc ēšanas, turpretim laukumā zem koncentrācijas plazmā-laika līknes nozīmīgu atšķirību nenovēroja pēc uztura uzņemšanas. Atbilstoši šiem datiem naldemedīnu var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Naldemedīns izteikti saistās ar seruma proteīniem, galvenokārt ar cilvēka seruma albumīnu un mazāk ar  $\alpha 1$  skābo glikoproteīnu un  $\gamma$  globulīnu, vidējais saistīšanās ar proteīniem rādītājs cilvēkam ir 93,2%. Šķietamais izklijes tilpums ir apmēram 155 litri.

Biotransformācija

Naldemedīnu metabolizē galvenokārt CYP3A, veidojot nor-naldemedīnu, kā arī nedaudz UGT1A3, veidojot naldemedīnu 3-G.

Pēc iekšķīgas ar [14C] iezīmēta naldemedīna lietošanas primārais metabolīts plazmā bija nor-naldemedīns, relatīvā iedarbība salīdzinājumā ar naldemedīnu bija apmēram 9–13%. Naldemedīns 3-G bija sekundārs metabolīts plazmā, relatīvā iedarbība salīdzinājumā ar naldemedīnu bija mazāka par 3%.

Naldemedīns arī šķeļas kuņģa-zarnu traktā, veidojot benzamidīnu un naldemedīna karboksilskābi.

Pētījumos *in vitro* klīniski nozīmīgās koncentrācijās naldemedīns nenomāca nozīmīgākos CYP enzīmus (tostarp CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A vai CYP4A11 izoenzīmus), un tas nav OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K vai BSEP transportieru inhibitori. Naldemedīns neizraisīja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 izoenzīmu nozīmīgu inducēšanu. Tāpēc nav paredzams, ka ārstēšana ar naldemedīnu mainīs vienlaicīgi lietotu zāļu, kas ir šo enzīmu un transportieru substrāti, farmakokinētiku.

### Eliminācija

Naldemedīna šķietamais galīgās eliminācijas pusperiods ir apmēram 11 stundas, bet naldemedīna šķietamais kopējais klīrens (CL/F) ir 8,4 l/h. Pēc iekšķīgas radioaktīvi iezīmēta naldemedīna lietošanas 57,3% un 34,8% devas izdalījās [oksadiazol-<sup>14</sup>C]-naldemedīna veidā attiecīgi urīnā un fēcēs, un 20,4% un 64,3% devas izdalījās [karbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedīna veidā attiecīgi urīnā un fēcēs. Apmēram 20% naldemedīna devas izdalās nemainītā veidā urīnā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes palielinājās gandrīz proporcionāli devai devu intervālā no 0,1 līdz 100 mg. Maksimālajai koncentrācijai plazmā un laukumam zem koncentrācijas plazmā-laika līknes novēroja niecīgu uzkrāšanos (1–1,3 reizes) pēc vairāku devu lietošanas reizi dienā tukšā dūšā 10 dienas.

### Farmakokinētika apakšgrupās

*Vecums, dzimums, ķermeņa masa un rase*

Klīnisko pētījumu ar naldemedīnu populācijas farmakokinētikas analīzē nekonstatēja klīniski nozīmīgu vecuma, dzimuma, ķermeņa masas vai rases ietekmi uz naldemedīna farmakokinētiku.

Naldemedīna farmakokinētika pediatrikajā populācijā nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Naldemedīna farmakokinētiku pēc vienas naldemedīna 200 mikrogramu devas lietošanas pētīja pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar terminālu nieru mazspēju (TNM), kam nepieciešama hemodialīze, un to salīdzināja ar farmakokinētiku veselīgiem cilvēkiem ar normālu nieru darbību.

Naldemedīna farmakokinētika pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar TNM, kam nepieciešama hemodialīze, un veselīgiem cilvēkiem ar normālu nieru darbību bija līdzīga.

Naldemedīna koncentrācija plazmā pacientiem ar TNM, kam nepieciešama hemodialīze, bija līdzīga, naldemedīnu lietojot pirms vai pēc hemodialīzes, un tas liecina, ka naldemedīns no asinīm netiek izvadīts hemodialīzes ceļā.

### *Aknu darbības traucējumi*

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz vienas naldemedīna 200 mikrogramu devas farmakokinētiku pētīja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas klasificēti kā viegli (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagi (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un to salīdzināja ar farmakokinētiku veselīgiem cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Naldemedīna farmakokinētika pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un veselīgiem cilvēkiem ar normālu aknu darbību bija līdzīga. Smagu aknu darbības traucējumu (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz naldemedīna farmakokinētiku nenovērtēja.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un embrija un augļa attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām novēroja ilgāku pēcmeklēšanās fāzi, saņemot 10 mg/kg/dienā un lielāku devu, taču to nenovēroja, saņemot 1 mg/kg/dienā (12 reižu pārsniedz iedarbību [AUC<sub>0–24 h</sub>] cilvēkam, lietojot iekšķīgi 200 mikrogramu devu). Ietekmi uz meklēšanās ciklu neuzskata par klīniski nozīmīgu, ja lieto paredzēto terapeitisko devu. Nelabvēlīgu ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti un reproduktīvo funkciju nenovēroja, saņemot ne vairāk par 1000 mg/kg/dienā (vairāk nekā 16 000 reižu pārsniedz iedarbību [AUC<sub>0–24hr</sub>] cilvēkam, lietojot iekšķīgi 200 mikrogramu devu).

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām viens auglis nomira dzemdībās, ja deva bija 1000 mg/kg/dienā, bet ja deva bija 30 un 1000 mg/kg/dienā, novēroja sliktu zīdīšanu, mazāku ķermeņa masas pieaugumu un mazāku pārtikas patēriņu. Žurku mazuļiem mazāku dzīvotspējas rādītāju 4. dienā pēc piedzimšanas novēroja, ja deva bija 30 un 1000 mg/kg/dienā, bet mazu ķermeņa masu un aizkavētu ārējās auss malas atdalīšanos no skalpa novēroja, ja deva bija 1000 mg/kg/dienā. Nelabvēlīgu ietekmi uz prenatālo un postnatālo attīstību nenovēroja, saņemot 1 mg/kg/dienā (12 reīžu pārsniedz iedarbību [AUC<sub>0-24hr</sub>] cilvēkam, lietojot iekšķīgi 200 mikrogramu devu).

Grūsnām žurkām novēroja, ka no [karbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedīna atvasinātie radioaktīvie savienojumi šķērso placentu. No [karbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedīna atvasinātie radioaktīvie savienojumi izdalījās žurku pienā.

Juvenilu žurku toksicitātes pētījumos, lietojot tādu pašu devu, iedarbība juveniliem dzīvniekiem (10. postnatālajā dienā) bija spēcīgāka nekā pieaugušiem dzīvniekiem (2,3–7,4 reizes). Papildus pieaugušiem dzīvniekiem jau novērotajām atradēm – neregulāri meklēšanās cikli, piena dziedzeru hiperplāzija un maksts mucifikācija – jaunas histopatoloģijas atrades olnīcās novēroja visām devām, ko pārbaudīja žurku mātītēm (terciāri folikuli/dzeltenā ķermeņa cistas) (mazākā pārbaudītā deva atbilda devu robežai 6 vai lielākai – tas atkarīgs no mazuļu vecuma). Novēroja arī par trīs dienām agrāku maksts atvēršanos, kas liecina par dzimumbrieduma agrīnu sākšanos, taču vienīgi tad, ja izmantotās lielās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamus, lietojot iekšķīgi 200 mikrogramu devu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mannīts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

#### Apvalks

Hipromeloze

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija blisteris ar 7, 10 vai 14 apvalkotajām tabletēm.

Iepakojumi pa 7, 10, 28, 30, 84 vai 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Sākotnējās reģistrācijas datums: 2019. gada 18. februāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nīderlande

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rizmoic 200 mikrogrami apvalkotās tabletes

*naldemedine*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 200 mikrogramus naldemedīna (tosilāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 apvalkotās tabletes  
10 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rizmoic

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rizmoic 200 mikrogrami tabletes

*naldemedine*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Shionogi

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Rizmoic 200 mikrogrami apvalkotās tabletes *naldemedine*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rizmoic un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rizmoic lietošanas
3. Kā lietot Rizmoic
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rizmoic
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Rizmoic un kādam nolūkam to lieto**

Rizmoic satur aktīvo vielu naldemedīnu.

Tās ir zāles, ko lieto pieaugušajiem pretsāpju zāļu, ko sauc par opioīdiem (piemēram, morfīna, oksikodona, fentanila, tramadola, kodeīna, hidromorfona, metadona), izraisīta aizcietējuma ārstēšanai.

Jūsu lietotās opioīdu grupas pretsāpju zāles var izraisīt šādus simptomus:

- retāka vēdera izeja;
- cieti izkārnījumi;
- sāpes vēderā;
- sāpes taisnajā zarnā, spiežot ārā cietus izkārnījumus;
- sajūta pēc vēdera izejas, ka zarnas aizvien nav tukšas.

Rizmoic var lietot pacienti, kas lieto opioīdu grupas zāles ar vēzi saistītu sāpju vai ilgstošu, ar vēzi nesaistītu sāpju ārstēšanai pēc tam, kad viņi iepriekš lietojuši caurejas līdzekli.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Rizmoic lietošanas**

##### **Nelietojiet Rizmoic šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret naldemedīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir nosprostotas vai perforētas zarnas vai augsts risks, ka zarnas nosprostosies, jo nosprostojums var izraisīt cauruma veidošanos zarnas sienā.

**Nelietojiet** šīs zāles, ja kāds no iepriekš nosauktajiem stāvokļiem attiecas uz Jums. Neskaidrību gadījumā pirms Rizmoic lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



## Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

**Pirms Rizmoic lietošanas** konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir slimība, kas var ietekmēt zarnu sienu, piemēram:
  - kuņģa čūla,
  - palielināta resnā zarna tāda stāvokļa dēļ, ko sauc par *Ogilvie* sindromu,
  - divertikulīts (slimība, kad iekaisušas zarnas),
  - zarnu vai vēderplēves vēzis. Vēderplēve ir zarnu zonas apvalks,
  - slimība, kas izraisa smagu gremošanas trakta iekaisumu, piemēram, Krona slimība;
- ja Jums ir smadzeņu vai centrālās nervu sistēmas vēzis, multiplā skleroze vai Alcheimera slimība. Ja Jums ir šie stāvokļi un attīstās opioīdu atcelšanas simptomi (skatīt 4. punktu) vai ar opioīdu grupas zālēm sāpes vairs netiek kontrolētas, nekavējoties sazinieties ar ārstu;
- ja Jums bijusi sirdslēkme iepriekšējos 3 mēnešos vai Jums ir citi smagi sirdsdarbības traucējumi, kas izraisa simptomus ikdienā;
- ja Jums ir smaga aknu slimība, piemēram, alkohola izraisīta aknu slimība, vīrusu izraisīta aknu infekcija vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat noteiktas zāles, piemēram, itrakonazolu, sēnīšu infekciju ārstēšanai, vai antibiotiku, ko sauc par rifampicīnu, tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai. Skatīt sadaļu „Citas zāles un Rizmoic”.

Ja kāds no šiem stāvokļiem attiecas uz Jums, kā arī neskaidrību gadījumā pirms Rizmoic lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Rizmoic **lietošanas laikā** nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums attīstās **stīpras, ilgstošas vai progresējošas sāpes vēderā**, jo tās var būt simptoms tam, ka zarnu sienā veidojas caurums, un tas var apdraudēt dzīvību. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu un pārtrauciet Rizmoic lietošanu;
- ja Jums ir **opioīdu atcelšanas sindroma simptomi** (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”), kas var attīstīties dažu minūšu līdz vairāku dienu laikā pēc zāļu, piemēram, Rizmoic, lietošanas. Ja Jums attīstās opioīdu atcelšanas simptomi, pārtrauciet Rizmoic lietošanu un sazinieties ar ārstu;
- ja Jums ir **smaga caureja vai sāpes vēderā**, pastāstiet ārstam, lai ārsts var Jūs uzraudzīt un vajadzības gadījumā nozīmēt līdzekļus rehidratācijai un piemērotu ārstēšanu.

## Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo zāļu iedarbība bērniem un pusaudžiem nav zināma.

## Citas zāles un Rizmoic

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- rifampicīnu, klaritromicīnu vai telitromicīnu (antibiotiskus līdzekļus);
- itrakonazolu vai ketokonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- ritonavīru, indinavīru vai sahinavīru (zāles HIV infekcijas ārstēšanai);
- fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu (zāles epilepsijas ārstēšanai);
- divšķautņņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai.

Šo zāļu lietošana kopā ar Rizmoic var ietekmēt naldemedīna darbības veidu vai pastiprināt tā blakusparādības.

### **Rizmoic kopā ar dzērienu**

Kamēr lietojat Rizmoic, Jūs nedrīkstat dzert daudz greipfrūtu sulas.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Šo zāļu iedarbība uz grūtniecēm nav zināma. Ārsts Jūs informēs, vai Jūs drīkstat lietot Rizmoic grūtniecības laikā.

Ārstēšanas ar Rizmoic laikā nebarojiet bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai naldemedīns izdalās pienā. Ja jau barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Rizmoic neietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

### **Rizmoic satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Rizmoic**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Ieteicamā deva ir viena 200 mikrogramu tablete vienu reizi dienā.
- Rizmoic var lietot kopā ar caurejas līdzekļiem vai bez tiem.
- Rizmoic var lietot jebkurā diennakts laikā kopā ar uzturu vai starp ēdienreizēm. Tomēr, sākot zāļu lietošanu, tās jālieto katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā.
- Pirms sāk lietot Rizmoic, opioīdu grupas zāļu deva nav jāmaina.

### **Ja pārtraucat lietot opioīdu grupas zāles**

Rizmoic lietošana jāpārtrauc, kad pārtrauc lietot opioīdu grupas pretsāpju zāles.

### **Ja esat lietojis Rizmoic vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Rizmoic vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Jūs uzraudzīs, vai nerodas opioīdu atcelšanas simptomi (skatīt sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” 2. punktā un 4. punktu).

### **Ja esat aizmirsis lietot Rizmoic**

Ja esat izlaidis Rizmoic tabletes lietošanu, iedzeriet to, tiklīdz atceraties.

Tomēr, ja līdz nākamajai devai atlicis mazāk par 12 stundām, aizmirsto devu izlaidiet un nogaidiet, līdz pienāks laiks lietot nākamo tableti.

**Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

### **Ja pārtraucat lietot Rizmoic**

Ja pārtrauc lietot Rizmoic, bet turpina lietot opioīdu grupas zāles, aizcietējums var atsākties. Konsultējieties ar ārstu, ja pārtraucat Rizmoic lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Pārtrauciet Rizmoic lietošanu un sazinieties ar ārstu, ja vienā dienā Jums rodas kopā 3 vai vairāk tālāk norādītie opioīdu atcelšanas simptomi:**

- nomāktība;
- nelabums (slikta dūša) vai vemšana;
- sāpīgi muskuļi;
- acu asarošana un iesnas;
- acs zīlītes paplašināšanās;
- zosāda;
- svīšana;
- caureja;
- žāvāšanās;
- drudzis;
- nespēja gulēt.

Šīm zālēm var būt tālāk norādītās blakusparādības.

Ja Jums ar opioīdu grupas zālēm ārstē hroniskas, ar vēzi nesaistītas sāpes.

**Reti (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000):**

- ja Jums rodas nopietna alergiska reakcija, pārtrauciet Rizmoic lietošanu un nekavējoties dodieties pie ārsta vai uz slimnīcu. Nopietnas alergiskas reakcijas ir, piemēram, plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas grūtības, ādas niezi un nātreni.

**Bieži (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):**

- caureja;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- vemšana.

Ja Jums ar opioīdu grupas zālēm ārstē vēzi.

**Ļoti bieži (var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):**

- caureja.

**Bieži:**

- sāpes vēderā.

**Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

- kuņģa-zarnu trakta perforācija (caurums, kas veidojas zarnu sienā).

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Rizmoic

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blisteriem pēc „Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai tabletes pasargātu no gaismas un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Rizmoic satur

- Katra tablete satur 200 mikrogramus naldemedīna (tosilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:  
Tabletes kodols: mannīts, kroskarmelozes nātrija sāls (skatīt sadaļu „Rizmoic satur nātriju” 2. punktā) un magnija stearāts.  
Tabletes apvalks: hipromeloze, talks un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### Rizmoic ārējais izskats un iepakojums

Rizmoic ir apaļa (diametrs apmēram 6,5 mm), dzeltena apvalkotā tablete ar iespiestu uzrakstu vienā pusē „222” un *Shionogi* logotipu un otrā pusē „0.2”.

Zāles ir iepakotas alumīnija blisteros pa 7, 10 vai 14 tabletēm.

Iepakojumi pa 7, 10, 28, 30, 84 vai 100 tabletēm.

Jūsu valstī visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nīderlande

### Ražotājs

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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/Tηλ:  
+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](mailto: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](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)**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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