

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rizmoic 200 mikrogramm filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mikrogramm naldemedin tablettánként (tozilát formájában)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, körülbelül 6,5 mm átmérőjű, sárga tabletták, egyik oldalán mélynyomású „222” felirattal és Shionogi logóval, másik oldalán „0.2” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rizmoic opioid-indukált székrekedés kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiket korábban hashajtóval kezeltek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A naldemedin ajánlott adagja naponta 200 mikrogramm (egy tabletták).

A Rizmoic alkalmazható hashajtóval (hashajtókkal) együtt vagy anélkül. Bármely napszakban bevehető, de minden nap ugyanabban az időpontban ajánlott bevenni.

A fájdalomcsillapító adagolási rendjén a Rizmoic alkalmazásának megkezdése előtt nem szükséges változtatni.

Az opioid fájdalomcsillapító gyógyszerrel végzett kezelés leállításakor a Rizmoic alkalmazását feltétlenül abba kell hagyni.

Különleges populációk

Idősek

65 évesnél idősebb betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Mivel 75 éves és idősebb betegeknél kevés a terápiás tapasztalat, a naldemedin-terápia megkezdése ebben a korcsoportban fokozott óvatosságot igényel.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Mivel kevés a terápiás tapasztalat, a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeket a naldemedin-terápia megkezdésekor klinikailag monitorozni kell.

Májelégtelenség

Enyhe vagy közepes fokú májelégtelenségben szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél a gyógyszer alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A naldemedin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazás.

A Rizmoic-ot naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A készítmény a gastrointestinalis perforatio lehetősége miatt nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknél ismerten vagy feltételezhetően gastrointestinalis obstructio áll fenn, vagy akiknél az obstructio ismételt előfordulásának kockázata fokozott (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gastrointestinalis perforatio

A forgalomba hozatal után gastrointestinalis perforatio eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont) – halálos kimenetelű eseteket is ideértve –, amikor a naldemedint olyan betegeknél alkalmazták, akiknél fokozott volt a gastrointestinalis (GI) perforatio kockázata (pl. diverticulosis és a gastrointestinalis tractus rosszindulatú betegségei vagy peritonealis metastasisok fennállása).

A naldemedint a GI perforatio lehetősége miatt tilos alkalmazni ismert vagy gyanított GI obstructióban szenvedő, illetve a recidiváló obstructio fokozott kockázatának kitett betegeknél (lásd 4.3 pont).

Körültekintően kell eljárni a naldemedin olyan betegségekből szenvedő betegeknél történő alkalmazásakor, amelyek a gastrointestinalis tractus falának károsodását eredményezhetik (pl. pepticus fekélybetegség, Ogilvie-szindróma, a gastrointestinalis tractus rosszindulatú betegsége, Crohn-betegség). Az összesített előny-kockázat profilt figyelembe kell venni minden beteg esetében. A súlyos, tartósan fennálló vagy súlyosbodó hasi fájdalom esetleges kialakulását monitorozni kell a betegeknél. Amennyiben obstructio vagy perforatio feltételezhető, a naldemedin-kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Gastrointestinalis mellékhatások

A Rizmoic alkalmazása kapcsán hasi mellékhatásokat (például hasi fájdalom, hányás és hasmenés) jelentettek. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy a nagyfokú, hosszan tartó vagy súlyosbodó tünetekről számoljanak be kezelőorvosuknak. Erős hasmenés vagy hasi fájdalom esetén a dehidráció esetleges kialakulását monitorozni kell a betegeknél, és szükség szerint folyadékpótlással és megfelelő gyógyszerekkel kezelni kell (lásd 4.8 pont).

Opioid megvonási szindróma

Az opioid megvonási szindróma a következő panaszok vagy tünetek közül legalább háromnak az együttes fennállását jelenti: dysphoriás hangulat, hányinger vagy hányás, izomfájdalmak, könnyezés vagy orrfolyás, pupillatágulat vagy piloerectio, illetve verejtékezés, hasmenés, ásítózás, láz vagy insomnia. Az opioid megvonási szindróma általában az opioid-antagonista alkalmazását követő néhány percen belül vagy több nap alatt alakul ki. Az opioid megvonási tünetek óvatosságot igényelnek. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy amennyiben opioid megvonási tüneteik jelentkeznek, hagyják abba a naldemedin alkalmazását, és forduljanak kezelőorvosukhoz. A naldemedin klinikai programban lehetséges opioid megvonási szindróma eseteit jelentették (lásd 4.8 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél sérült a vér-agy gát (például primer rosszindulatú agytumörök, központi idegrendszeri metastasisok vagy egyéb gyulladásos betegségek, aktív sclerosis multiplex vagy előrehaladott Alzheimer-betegség következtében), fokozott lehet az opioid megvonás vagy a csökkent fájdalomcsillapító hatás kockázata. Ezeknél a betegeknél figyelembe kell venni a naldemedin összesített előny-kockázat profilját, és az opioid megvonás tüneteinek szoros monitorozása szükséges.

Cardiovascularis betegségekben szenvedő betegek

A naldemedint nem vizsgálták klinikai vizsgálati program keretében olyan betegeknél, akik friss myocardialis infarctuson, stroke-on vagy tranziens ischaemiás attackon estek át a szűrést megelőző 3 hónapban. Ezeket a betegeket a Rizmoic szedésekor klinikailag monitorozni kell. A naldemedinnel egészséges önkénteseknél végzett QTc-vizsgálat nem jelezte a QT-intervallum megnyúlását. A naldemedin klinikai vizsgálati programjából nem zárták ki azokat a betegeket, akiknél cardiovascularis betegségek kockázati tényezői álltak fenn, a leggyakrabban jelentett kockázati tényezők a 30 kg/m²-t elérő vagy meghaladó testtömegindex (body mass index, BMI) és a kórelőzményben szereplő hypertonia és/vagy dyslipidaemia voltak.

Súlyos vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott tapasztalatok miatt ezeket a betegeket klinikai megfigyelés alatt kell tartani a naldemedin-kezelés megkezdésekor (lásd 4.2 pont).

Súlyos májkárosodás

A naldemedint súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Ezért a naldemedin alkalmazása ilyen betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Opioid fájdalomcsillapító gyógyszerek

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a napi 400 mg-nál nagyobb dózisú morfiumnak megfelelő opioid fájdalomcsillapító gyógyszer(ek)kel kezelt betegeknél. Részleges opioid μ -agonisták (pl. buprenorfin) által kiváltott obstipatio miatt kezelt betegeknél nincs tapasztalat. Az ilyen betegek kezelésekor elővigyázatossággal kell eljárni.

Egyidejű alkalmazás erős CYP3A-inhibitorokkal és -induktorokkal

A naldemedin egyidejű alkalmazása erős CYP3A-inhibitorokkal (például grépfrútlé, itraconazol, ketokonazol, ritonavir, indinavir, szakvinavir, telitromicin és klaritromicin) a naldemedin-expozíció fokozódásához vezethet, és növelheti a mellékhatások kockázatát. Az erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás kerülendő.

A naldemedin erős CYP3A-induktorokkal (például lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin) történő egyidejű alkalmazása a naldemedin-expozíció csökkenéséhez vezet, és csökkentheti a naldemedin hatásosságát. Az erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont). A naldemedin közepesen erős CYP3A-induktorokkal (például efavirenz) történő egyidejű alkalmazását nem igazolták, ezért alkalmazásuk óvatosságot igényel (lásd 4.5 pont).

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a naldemedinre

A naldemedint elsősorban a CYP3A, kis mértékben pedig az UGT1A3 metabolizálja, valamint szubsztrátja a P-glikoproteinnek (P-gp) (lásd 5.2 pont).

Kölsönhatások CYP3A-inhibitorokkal

Az itraconazol nevű erős CYP3A-inhibitor 2,9-szeresére növelte a naldemedin-expozíciót, ami a mellékhatások fokozott kockázatát eredményezheti.

Erős CYP3A-inhibitorokkal – például grépfrútlével, itraconazollal, ketokonazollal, ritonavirral, indinavirral, szakvinavirral, telitromicinnel és klaritromicinnel – történő egyidejű alkalmazás kerülendő. Amennyiben az erős CYP3A-inhibitorokkal végzett kezelés elkerülhetetlen, a mellékhatások előfordulását monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Közepesen erős CYP3A-inhibitorok, például flukonazol egyidejű alkalmazása növelheti a naldemedin plazmakoncentrációját. Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazás esetén a mellékhatások előfordulását monitorozni kell.

Enyhe CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása esetén interakció kockázata nem áll fenn.

Kölsönhatás erős és közepesen erős CYP3A-induktorokkal

Az erős CYP3A-induktor rifampicin jelentősen, 83%-kal csökkentette a naldemedin-expozíciót.

Erős CYP3A-induktorok, például lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin egyidejű alkalmazása nem javasolt. A naldemedin közepesen erős induktorokkal (például efavirenz) történő egyidejű alkalmazását nem igazolták, ezért a betegeket monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Kölsönhatás erős P-gp-inhibitorokkal

P-gp-inhibitorok, például ciklosporin egyidejű alkalmazása növelheti a naldemedin plazmakoncentrációját. Amennyiben a naldemedint erős P-gp-inhibitorokkal együtt alkalmazzák, a mellékhatások előfordulását monitorozni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A naldemedin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A naldemedin terhesség alatti alkalmazása a magzati vér-agy gát éretlensége miatt opioid megvonási tüneteket válthat ki a magzatban.

A naldemedin alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a naldemedinnel történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a naldemedin / a naldemedin metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Patkányok vizsgálatából származó rendelkezésre álló adatok azt igazolták, hogy a naldemedin kiválasztódik az állat tejébe (lásd 5.3 pont).

Terápiás dózisokban alkalmazva a legtöbb opioid (pl. morfin, meperidin, metadon) minimális mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. Fennáll az elméleti lehetősége annak, hogy a naldemedin opioid megvonási tüneteket válthat ki az opioid-receptor-antagonistát szedő anyák szoptatott újszülöttjeinél.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A naldemedin alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A naldemedin termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre humán adat. A naldemedinről igazolták, hogy hím és nőstény patkányoknál nem fejt ki klinikailag jelentős káros hatásokat a fertilitásra vagy a reprodukzív mutatókra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A naldemedin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknél leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: hasi fájdalom (7,8%), hasmenés (5,9%), hányinger (3,6%) és hányás (1,1%). Ezeknek a gastrointestinalis mellékhatásoknak a többsége enyhe-közepes erősségű volt, és a naldemedin-kezelés leállítása nélkül rendeződött. Krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknél hasi fájdalom és hányinger egy-egy súlyos esetét jelentették.

Az opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegeknél leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasmenés (24,5%) és a hasi fájdalom (3,9%) voltak. Ezeknek a gastrointestinalis mellékhatásoknak a többsége enyhe-közepes erősségű volt, és kezelés mellett rendeződött. Opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegeknél hasmenés két súlyos esetét jelentették.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A táblázatok MedDRA szervrendszeri osztályok szerint mutatják be a krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő, illetve opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegeknél a 200 mikrogrammos naldemedin tabletta alkalmazása mellett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokat. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következők szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), illetve nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknél tapasztalt mellékhatások szervrendszeri osztályok és gyakoriságok szerint bemutatva

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység ^a	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Hasi fájdalom ^b Hányinger Hányás			Gastrointestinalis perforatio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Opioid megvonási szindróma		

^aA naldemedinnel végzett klinikai vizsgálatok során egy esetben súlyos túlérzékenységi reakciót jelentettek. A beteg a vizsgálati részvétel abbahagyását követően felépült

^bMedDRA szerinti preferált kifejezések: hasi fájdalom, felhasi fájdalom, alhasi fájdalom és hasi diszkomfort

2. táblázat: Opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegeknél tapasztalt mellékhatások szervrendszeri osztályok és gyakoriságok szerint bemutatva

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Hasi fájdalom ^a		Gastrointestinalis perforatio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			Opioid megvonási szindróma	

^aMedDRA szerinti preferált kifejezések: hasi fájdalom, felhasi fájdalom, alhasi fájdalom és hasi diszkomfort

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Opioid megvonási szindróma

Lehetséges opioid megvonási szindróma – amely a meghatározás szerint legalább három, potenciálisan opioid megvonással összefüggő mellékhatást jelent, amelyek azonos napon léptek fel, és nem kizárólagosan gastrointestinalis jellegűek voltak – a krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknél a naldemedinnel kezeltek 0,8%-ánál (9/1163), ezzel szemben – a fenntartó opioid-kezelésre való tekintet nélkül – a placebóval kezeltek 0,2%-ánál (2/1165), az opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegeknél pedig a 200 mikrogramm naldemedinnel kezeltek 0,6%-ánál (1/155), míg a placebóval kezeltek 0%-ánál (0/152) fordult elő. A tünetek többek között a következők voltak: hyperhidrosis, hidegrázás, fokozott könnyezés, hőhullámok/kipirulás, láz, tüsszögés, fázás, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás, ízületi fájdalom, myalgia és tachycardia (lásd 4.4 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegek, illetve az opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: hasi fájdalom, hasmenés, hányinger és hányás. Ezeknek a gastrointestinalis mellékhatásoknak a többsége enyhe-közepes erősségű volt, és kezelés mellett rendeződött. A kezelésből eredő gastrointestinalis jellegű nemkívánatos események miatti kezelés-megszakítási arány a krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknél 3,2% volt a 200 mikrogramm naldemedin-kezelés, és 1% placebo alkalmazása mellett, az opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegeknél pedig 4,5% a 200 mikrogramm naldemedin-kezelés, és 0% placebo alkalmazása mellett.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egészséges önkéntesek

Klinikai vizsgálatokban naldemedin legfeljebb 100 mg-os, egyszeri dózisát és napi 30 mg-ig terjedő ismételt dózisait adták be egészséges önkénteseknek 10 napon át. A gastrointestinalis jellegű mellékhatások előfordulásának dóziszfüggő fokozódását, köztük hasi fájdalmat, hasmenést és hányingert figyeltek meg. Ezek enyhék vagy közepes erősségűek voltak, és elmúltak.

OIC-ben szenvedő betegek

Klinikai vizsgálatokban naldemedin egyszeri dózisát (0,01-3 mg) és napi 0,4 mg-ig terjedő ismételt dózisait adták be opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknek. Egy betegnél, aki 1 mg naldemedint vett be egyszeri dózisban, hányingerrel és hasi görcsökkel járó súlyos opioid-megvonási szindróma lépett fel. A beteg a hányinger csillapítására ezomeprazolt és ondanszetront, a hasi görcsök csillapítására pedig midazolám-hidrokloridot kapott. A tünetek elmúltak. Klinikai vizsgálatokban azoknál az opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknél, akiknél napi 0,4 mg-os adagot (az ajánlott adag kétszeresét) alkalmaztak 4 héten át, fokozott volt a gastrointestinalis jellegű gyógyszer mellékhatások, köztük a hasmenés és a hasi fájdalom előfordulási gyakorisága, amelyek gyakran az első adag beadását követő 1-2 napon belül jelentkeztek.

Kezelés

A naldemedinnek nincs specifikus antidotuma. A naldemedin hemodialízissel nem távolítható el a szervezetből. Túladagolás esetén az opioid megvonási szindróma okozta esetleges panaszok és tünetek előfordulását szorosan monitorozni kell a betegeknél (lásd 4.4 pont), és megfelelő szupportív ellátásban kell őket részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Székrekedés elleni szerek, perifériás opioid-receptor antagonisták, ATC kód: A06AH05.

Hatásmechanizmus

A naldemedin az opioidok kötődését antagonizálja a mü-, delta- és kappa-opioid-receptorokon. A naldemedin perifériásan ható mü-opioid receptor antagonistaként viselkedik a szövetekben, például a gastrointestinalis tractusban, ezáltal csökkentve az opioidok székrekedést előidéző hatását anélkül, hogy felfüggesztené a központi idegrendszer-mediált opioid hatásokat.

A naldemedin a naltrexon származéka, amelyhez a molekulatömeget és a poláris felszín területét növelő oldalláncot kapcsoltak, csökkentve ezáltal a vér-agy gáton való átjutási képességét, így a naldemedin központi idegrendszerbe történő penetrációja az ajánlott adagban alkalmazva várhatóan elhanyagolható. Ezenkívül, a naldemedin szubsztrátja a P-glikoprotein (P-gp) efflux transzporternek, amely szintén szerepet játszhat a naldemedin központi idegrendszerbe történő penetrációjának csökkentésében. Ennek alapján a naldemedin várhatóan anélkül fejt ki az opioidok okozta székrekedést gátló hatását, hogy felfüggesztené azok központi idegrendszer-mediált fájdalomcsillapító hatását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A naldemedin hatásosságát és biztonságosságát krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknél, valamint opioid-indukált székrekedésben szenvedő, daganatos betegeknél igazolták.

Krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok

A naldemedin biztonságosságát és hatásosságát két egyforma, 12 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (V9231 és V9232 vizsgálat) értékelték, amelyekben a naldemedint

hashajtók nélkül alkalmazták, valamint egy harmadik, hosszú távú, 52 hetes randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (V9235 vizsgálat), amelyben a naldemedint krónikus, nem daganatos fájdalomban és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegeknek, stabil adagolásban adott hashajtókkal vagy azok nélkül alkalmazták.

A vizsgálati részvételre azokat a betegeket tekintették alkalmasnak, akik legalább 30 mg morfinnal ekvivalens, stabil napi adagban kaptak opioidot a bevonásukat megelőző legalább 4 héten át, és elmondásuk alapján opioid-indukált székrekedésben szenvedtek.

A V9231 és V9232 vizsgálatban egy 2 hetes bevezető szakaszban igazolták az opioid-indukált székrekedés fennállását, amely a meghatározás szerint 14 egymást követő nap alatt összesen legfeljebb 4 spontán székletürítést és egy adott héten 3-nál kevesebb spontán székletürítést jelentett, amelyeknek legalább 25%-a következők közül egy vagy több állapottal járt együtt: (1) erőlködés, (2) kemény vagy bogyós széklet; (3) a végbél nem teljes kiürülésének érzése; és (4) anorectalis obstructio/elzáródás érzése. A V9235 vizsgálatban egy 2 hetes bevezető szakaszban igazolták az opioid-indukált székrekedés fennállását, amely a meghatározás szerint 14, egymást követő nap alatt összesen legfeljebb 4 spontán székletürítést és egy adott hét alatt 3-nál kevesebb spontán székletürítést jelentett.

Spontán székletürítésnek meghatározás szerint a mentő hashajtó gyógyszer elmúlt 24 órában történt bevétele nélküli székletürítést tekintették.

A V9231 és V9232 vizsgálatba bevont betegek vagy eleve nem alkalmazhattak hashajtókat, vagy vállalniuk kellett, hogy a szűrés időpontjában abbahagyják a hashajtók alkalmazását, és a szűrési és kezelési szakaszban csak a biztosított mentő hashajtókat használják. Korábban az összes résztvevő alkalmazott hashajtókat az opioid-indukált székrekedés kezelésére. A V9235 vizsgálatban a szűréskor stabil adagolásban hashajtókat alkalmazó betegek (52,4%) a vizsgálat teljes időtartama alatt változtatás nélkül folytathatták a már alkalmazott kezelési rendet. A bevezető és a kezelési szakaszokban mindhárom vizsgálat esetében biszakodilt alkalmaztak mentő hashajtóként, amennyiben a betegnek 72 órán át nem volt széklete, valamint egy alkalommal megengedett volt a beöntés, ha a biszakodil bevitelét követő 24 óra elteltével sem történt székletürítés.

Ezekbe a vizsgálatokba nem vontak be olyan betegeket, akiknél a gastrointestinalis tractus jelentős anatómiai eltérése volt igazolható.

A V9231 vizsgálatban összesen 547, a V9232 vizsgálatban 551, a V9235 vizsgálatban pedig 1246 beteget randomizáltak 1: arányban 200 mikrogramm naldemedin vagy placebo napi egyszeri, a V9231 és V9232 vizsgálatban 12 héten át, a V9235 vizsgálatban pedig 52 héten át történő alkalmazására.

A három, V9231, V9232 és V9235 vizsgálatban részt vevő vizsgálati alanyok átlagéletkora 53,2 év volt; 14,8%-uk volt 65 éves vagy idősebb, 62,0%-uk volt nő, és 80,2%-uk volt fehér bőrű.

A V9231 vizsgálatban a fájdalom három leggyakoribb típusa a hátfájás (62,0%); a nyakfájás (8,3%) és az osteoarthritis (5,3%) volt. A V9232 vizsgálatban a fájdalom három leggyakoribb típusa a hátfájás (53,6%); a fájdalom (10,2%) és az arthralgia (7,8%) volt. A V9235 vizsgálatban a fájdalom három leggyakoribb típusa a hátfájás (58,0%); az osteoarthritis (9,5%) és a nyakfájás (8,1%) volt.

A vizsgálatba való bevonásukat megelőzően a betegek átlagosan 5 éven át alkalmazták aktuális opioid gyógyszerüket. Azok a betegek, akik a V9231, V9232 és V9235 vizsgálatban részt vettek, opioidok széles körét alkalmazták.

A vizsgálatok kezdetén az átlagos morfin-ekvivalens opioid-adag a V9231-vizsgálatban napi 132,42 mg, a V9232-vizsgálatban napi 120,93 mg, a V9235-vizsgálatban pedig napi 122,06 mg volt. A spontán székletürítések átlagos kiindulási száma a V9231-vizsgálatban 1,31, a V9232-vizsgálatban 1,17, a V9235-vizsgálatban pedig 1,60 volt.

A V9231 és V9232 vizsgálatban az elsődleges végpont a spontán székletürítés tekintetében reszponder vizsgálati alanyok aránya volt, melynek meghatározása: legalább 3 spontán székletürítés hetente, és a

vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett változás legalább 1 spontán székletürítés hetente a 12 vizsgálati hét közül legalább 9 héten, és az utolsó 4 hét közül legalább 3 héten. A V9235 vizsgálatnál az elsődleges hatásossági végpont a heti székletürítési gyakoriságban a vizsgálat kezdetéhez képest a 12., 24., 36. és 52. hétre bekövetkezett változás volt.

A V9231 és V9232 vizsgálatban az elsődleges végpont esetén a naldemedin kezelési csoportban statisztikailag szignifikáns különbséget észleltek placebóhoz képest (lásd 3. táblázat).

A V9231 és V9232 vizsgálatban 4 másodlagos végpont volt (lásd 3. táblázat).

3. táblázat A V9231 és V9232 vizsgálat klinikai eredményei

	V9231		V9232	
	Naldemedin (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedin (N = 276)	Placebo (N = 274)
A spontán székletürítés tekintetében reszponder vizsgálati alanyok aránya	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Kezelések közötti különbség	13,0% (95%-os CI: 4,8%, 21,3%, p = 0,0020*)		18,9% (95%-os CI: 10,8%, 27,0%, p < 0,0001*)	
A heti spontán székletürítések gyakoriságában bekövetkezett változás (legkisebb négyzetek módszere)				
A vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés utolsó 2 hetére**	3,42	2,12	3,56	2,16
A vizsgálat kezdetéhez képest az 1. hétre**	3,48	1,36	3,86	1,69
A heti teljes spontán székletürítések gyakoriságában bekövetkezett változás (legkisebb négyzetek módszere)				
A vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés utolsó 2 hetére**	2,58	1,57	2,77	1,62
Az erőlködés nélküli heti spontán székletürítések gyakoriságában bekövetkezett változás (legkisebb négyzetek módszere)				
A vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés utolsó 2 hetére***	1,46	0,73	1,85	1,10

CI = konfidencia-intervallum

*Statisztikailag szignifikáns: a Cochran-Mantel-Haenszel-próbával kapott p-értékek.

** p < 0,0001

*** A V9231-vizsgálat esetében p = 0,0003 és a V9232-vizsgálat esetében p = 0,0011

A V9235 vizsgálatban a naldemedin placebóhoz viszonyított hatásosságát másodlagos végpontként a BM-ek gyakorisága alapján értékelték, amint a 4. táblázatban látható.

4. táblázat A heti székletürítések gyakoriságában a vizsgálat kezdetéhez képest az egyes vizitekre bekövetkezett változás (legkisebb négyzetek módszere) a kezelésbe bevont (intent-to-treat, ITT) populációban a V9235 vizsgálatban

	Naldemedin (N = 621)	Placebo (N = 620)
A BM-ek átlagos gyakorisága a vizsgálat kezdetén	2,02	2,02
A heti BM-ek gyakoriságában bekövetkezett változás		
12. hét	3,70	2,42
24. hét	3,77	2,77
36. hét	3,88	2,88
52. hét	3,92	2,92

*névleges $p \leq 0,0001$

A hatásosságot és biztonságosságot a hashajtókra nem megfelelően reagálóknál és a hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportján kívüli alcsoportokban is értékelték.

A V9231 és V9232 vizsgálatban azokat a betegeket tekintették a hashajtókra nem megfelelően reagálóknak, akik az egyidejű gyógyszerek dokumentációja alapján hashajtót alkalmaztak a vizsgálatba való bevonásuk előtt, a szűrés előtti 30 napon belül abbahagyták ennek alkalmazását, és elmondásuk szerint opioid-indukált székrekedésben szenvedtek.

A hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportján kívüli alcsoportba tartozónak azokat a betegeket tekintették, akik nem alkalmaztak hashajtót a szűrés megelőző 30 napon belül, vagy csak a szűréskor vagy azt követően kaptak mentő hashajtót. A hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportjába és a hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportján kívüli alcsoportba tartozó betegek száma 629 (naldemedin: 317 és placebo: 312), illetve 451 (naldemedin: 223 és placebo: 228) volt a V9231 és V9232 vizsgálat összevont adatai alapján. A V9231 vagy V9232 vizsgálatba való belépés előtt minden vizsgálati résztvevő szedett valamikor korábban hashajtót az opioid-indukált székrekedés kezelésére.

A hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportjában a reszponderek nagyobb arányát figyelték meg naldemedin-kezelés mellett (46,4%), a placebohoz képest (30,2%), és a csoportok közötti különbség (16,2%) statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,0001$).

A hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportjának eredményeivel összehangban, a hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportján kívüli alcsoportban a reszponderek nagyobb arányát figyelték meg naldemedin-kezelés mellett (54,3%), a placebohoz képest (38,9%), és a csoportok közötti különbség (15,6%) statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,0009$).

A V9235-vizsgálat esetében a másodlagos végpontként értékelt hosszú távú hatásossági adatok – meghatározás szerint a székletürítések gyakoriságában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező változás – azt mutatták, hogy a naldemedin-csoportba tartozó vizsgálati alanyoknál a székletürítések gyakorisága a placebo-csoportba tartozó vizsgálati alanyokhoz képest a hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportjában (3,10 vs 1,90, $p = 0,0210$) és a hashajtókra nem megfelelően reagálók al csoportján kívüli alcsoportban (4,26 vs 3,39, $p = 0,1349$) egyaránt javult.

Daganatos betegségben és opioid-indukált székrekedésben szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok

A naldemedin biztonságosságát és hatásosságát opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegeknél is értékelték két randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (V9222 és V9236 vizsgálat).

A vizsgálati alanyokkal szemben támasztott feltétel volt, hogy a szűrés megelőző legalább 14 napon át opioid-kezelésben kellett részesülniük, amelyet stabil adagban kellett kapniuk. A vizsgálat részét képezte egy 2 hetes szűrési szakasz, egy 2 hetes kezelési szakasz és egy 4 hetes követési szakasz.

Azoknak a betegeknek, akik a szűrési vizit időpontjában hashajtó terápiában részesültek, a kezelési szakasz végéig stabil adagban kellett folytatniuk az adott kezelést. A betegek szükség szerint kaphattak mentő hashajtó gyógyszer(ek)e)t, függetlenül attól, hogy a vizsgálat kezdetén részesültek-e a stabil adagolásban alkalmazott hashajtó terápiában (a kezelési szakasz kezdetét megelőző 24 órát leszámítva).

A V9222 és V9236 vizsgálatban egy 2 hetes bevezető szakaszban igazolták az opioid-indukált székrekedést, melynek meghatározása a következő volt: legfeljebb 5 spontán székletürítés a randomizációt megelőző 14 egymást követő napon, és a következő béltünetek közül legalább 1 tünet fennállása az összes BM legalább 25%-ában, függetlenül attól, hogy alkalmaztak-e mentő hashajtókat: erőlködés a székletürítéskor, a végbél nem teljes kiürülésének érzése, kemény vagy kis bogyós széklet ürítése.

A V9222 és V9236 vizsgálatban részt vevő vizsgálati alanyok átlagéletkora 64,3 év volt; 51,8%-uk volt 65 éves vagy idősebb, 39,4%-uk volt nő, és 97,1%-uk volt japán.

A 200 mikrogramm naldemedint vagy a placebót 2 héten át alkalmazták az opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegeknek. A V9236 vizsgálat elsődleges végpontja, valamint – a multiplicitásra történő korrigálás nélkül – a V9222 vizsgálat másodlagos végpontja a spontán székletürítés tekintetében reszponder vizsgálati alanyok aránya volt a 2 hetes kezelési szakaszban. Reszpondernek azokat a betegeket tekintették, akiknél a heti spontán székletürítések gyakorisága legalább 3 volt, és a vizsgálat kezdetéhez képest a heti spontán székletürítések száma legalább 1-gyel nőtt a 2 hetes kezelési szakaszban.

5. táblázat A spontán székletürítések tekintetében reszponder vizsgálati alanyok aránya az opioid-indukált székrekedésben szenvedő daganatos betegek körében a 2 hetes kezelési szakasz alatt (V9222 és V9236 vizsgálat)

	V9222			V9236		
	Naldemedin (N = 58)	Placebo (N = 56)	Kezelések közötti különbség [95%-os CI]	Naldemedin (N = 97)	Placebo (N = 96)	Kezelések közötti különbség [95%-os CI]
Reagáló betegek, 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-érték*			< 0,0001			< 0,0001

*Statisztikailag szignifikáns: chí-négyzet-próbával kapott p-értékek.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Rizmoic vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az opioid-indukált székrekedés kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Éhgyomri állapotban történő felszívódás esetén a naldemedin körülbelül 0,75 óra elteltével éri el a csúcskoncentrációját a plazmában. A naldemedin abszolút biohasznosulását nem határozták meg. A naldemedin becsült abszolút biohasznosulása a 20-56%-os tartományba esik.

Az étkezés klinikailag jelentős hatást nem fejt ki. A plazma csúcskoncentrációja 35%-kal csökkent, a plazma csúcskoncentrációjának eléréséig eltelt idő pedig az éhgyomri állapotban mért 0,75 órától 2,5 órára növekedett étkezést követő alkalmazás esetében, ugyanakkor nem figyeltek meg a táplálékfelvétel hatására a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területben kialakuló, jelentős

különbséget. Ezeknek az adatoknak az alapján a naldemedin étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A naldemedin erősen kötődik szérumfehérjékhez, főleg humán szérumalbuminhoz és kisebb mértékben α 1-savas glikoproteinhez és γ -globulinhoz, embernél az átlagos fehérjekötődési arány 93,2%. A látszólagos eloszlási térfogat körülbelül 155 liter.

Biotranszformáció

A naldemedint elsősorban a CYP3A metabolizálja nor-naldemedinné, valamint kis mértékben az UGT1A3 naldemedin 3-G-vé.

A [^{14}C]-jelölt naldemedin orális beadását követően a nor-naldemedin volt az elsődleges metabolit a plazmában, melynek naldemedinhez viszonyított relatív expozíciója körülbelül 9-13% volt. A naldemedin 3-G minor metabolit volt a plazmában, 3% alatti naldemedinhez viszonyított relatív expozícióval.

A naldemedin a gastrointestinalis tractusban hasításon esik át, melynek következtében benzamidin és naldemedin-karboxilsav keletkezik.

Klinikailag releváns koncentrációk alkalmazásával végzett *in vitro* vizsgálatokban a naldemedin nem gátolta a főbb CYP-enzimeket (köztük a CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1-, CYP3A-, illetve CYP4A11-izoenzimet sem), valamint nem inhibitora az OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1-, OCT2-, BCRP-, P-gp-, MATE1-, MATE2-K-, illetve BSEP-transzporternek. A naldemedin nem idézte elő a CYP1A2-, CYP2B6- vagy CYP3A4-izoenzimek jelentős indukálását. Ezért nem várható, hogy a naldemedin-kezelés módosítaná azoknak az együtt adott gyógyszereknek a farmakokinetikáját, amelyek szubsztrátjai ezeknek az enzimeknek és transzportereknek.

Elimináció

A naldemedin látszólagos terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 11 óra, látszólagos teljes clearance-e (CL/F) pedig 8,4 l/h. Izotóppal jelölt naldemedin orális alkalmazását követően a dózis 57,3%-a választódott ki a vizelettel és 34,8%-a a széklettel az [oxadiazol- ^{14}C]-naldemedin esetén, míg a dózis 20,4%-a választódott ki a vizelettel és 64,3%-a a széklettel a [karbonil- ^{14}C]-naldemedin formájában. A naldemedin-dózisnak körülbelül 20%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel.

Linearitás/nem-linearitás

A plazma csúskoncentrációja és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület a 0,1-100 mg-os dózistartományban csaknem dózisarányosan növekedett. A plazma csúskoncentrációja és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület esetében napi egyszeri adagok 10 napon át, éhgyomorra történt ismételt adagolását követően enyhe (1-1,3-szeres) akkumulációt figyeltek meg.

Farmakokinetika alpopulációkban

Életkor, nem, testtömeg és rassz

Egy, a naldemedinnel végzett klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzés nem mutatta ki az életkor, a nem, a testtömeg vagy a rassz naldemedin farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag számottevő hatását.

A gyermekgyógyászati populációban a naldemedin farmakokinetikáját nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A naldemedin farmakokinetikáját 200 mikrogrammos, egyszeri naldemedin-dózis beadását követően vizsgálták enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban, illetve hemodialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) szenvedő vizsgálati alanyoknál, és az adatokat normál veseműködésű egészséges vizsgálati alanyokéval hasonlították össze.

A naldemedin enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban, illetve hemodialízist igénylő ESRD-ben szenvedő betegeknél, valamint a normál veseműködésű egészséges vizsgálati alanyoknál mutatott farmakokinetikája hasonló volt.

A dialízist igénylő ESRD-ben szenvedő vizsgálati alanyoknál a naldemedin plazmakoncentrációja hasonló volt, akár a hemodialízis előtt, akár utána adták be a naldemedint, ami azt jelzi, hogy a naldemedint a hemodialízis nem távolítja el a vérből.

Májkárosodás

A májkárosodás által a naldemedin egyszeri, 200 mikrogrammos adagjának farmakokinetikájára gyakorolt hatást enyhe (Child-Pugh „A” stádium) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh „B” stádium) kategóriába sorolt májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál tanulmányozták, és normál májműködésű, egészséges vizsgálati alanyok adataival hasonlították össze. A naldemedin enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő, valamint normál májműködésű, egészséges vizsgálati alanyoknál mutatott farmakokinetikája hasonló volt. A súlyos májkárosodás (Child-Pugh „C” stádium) által a naldemedin farmakokinetikájára kifejtett hatást nem értékelték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, és embriofoetális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokkal végzett fertilitási és korai embrionális fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban napi 10 mg/kg-os és magasabb adagok mellett a diösztális fázis megnyúlását figyelték meg, ami napi 1 mg/kg-os adagok (embernél a 200 mikrogrammos orális dózis mellett kialakuló expozíció [AUC_{0-24hr}] 12-szerese) mellett nem volt észlelhető. Az ösztroz ciklusra kifejtett hatás a tervezett terápiás dózisban nem tekinthető klinikailag relevánsnak. A hímekkel és nőstényekkel végzett fertilitási és reprodukciós vizsgálatokban napi 1000 mg/kg-ig terjedő adagok mellett (embernél a 200 mikrogrammos orális dózis mellett kialakuló expozíció [AUC_{0-24hr}] több mint 16 000-szerese) nem figyeltek meg káros hatásokat.

A patkányokkal végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban napi 1000 mg/kg-os adag mellett egy anyaállat elpusztult az elléskor, napi 30 és 1000 mg/kg-os adagok mellett pedig szoptatási nehézséget, a súlygyarapodás gátlását, valamint a táplálékfelvétel csökkenését észlelték. A napi 30 és 1000 mg/kg-os adagok mellett a születés utáni 4. napon az életképességi mutató csökkenését, napi 1000 mg/kg-os adagok mellett pedig alacsony testtömeget és a fülkagyló késleltetett kifejlődését észlelték az utódoknál. A pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatokban napi 1 mg/kg-os adagok mellett (embernél a 200 mikrogrammos orális dózis mellett kialakuló expozíció [AUC_{0-24hr}] 12-szerese) nem észleltek káros hatást.

Vemhes patkányoknál a [karbonil- ^{14}C]-naldemedinből származó radioaktivitás placentán való átjutását figyelték meg. A [karbonil- ^{14}C]-naldemedinből származó radioaktivitás kiválasztódott a laktáló patkányok tejébe.

Patkányokkal végzett juvenilis toxicitási vizsgálatokban azonos dózisszintek mellett a juvenilis állatoknál (10. posztnatális nap) a kifejlett állatokhoz képest növekedett az expozíció (2,3-7,4-szeresére). A nőstény patkányok petefészkében a vizsgált valamennyi dózis mellett újabb kórszöveti leleteket figyeltek meg (tercier tüszők/luteális ciszták) a kifejlett állatoknál már megfigyelt szabálytalan ösztroz ciklusokon, emlőmirigy-hyperplasián és a hüvely epithelsejtjeinek

nyáktermelő sejtekké történő átalakulásán kívül (a legalacsonyabb vizsgált adag 6-szoros vagy magasabb expozíciós határnak felelt meg a kölykök életkorától függően). A hüvelynyílás három nappal korábbi kialakulását – ami a szexuális érettség idő előtti bekövetkezését jelzi – is megfigyelték, de csak a 200 mikrogrammos orális dózis mellett kialakuló maximális humán expozíciót jóval meghaladó, magas expozíciók mellett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz
talkum
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7, 10 vagy 14 db filmtablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolás.

7, 10, 28, 30, 84 vagy 100 db filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

A gyógyszer 10 db tablettát tartalmazó egységadagos alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Kiszerelés: 30 × 1 tablettá egységadagos buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(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
EU/1/18/1291/007

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. február 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. november 3.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amszterdam
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rizmoic 200 mikrogramm filmtabletta

naldemedin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mikrogramm naldemedinnek megfelelő naldemedin (tozilát formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.

7 db filmtabletta

10 db filmtabletta

28 db filmtabletta

30 db filmtabletta

84 db filmtabletta

100 db filmtabletta

30 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1291/001	7 db filmtabletta
EU/1/18/1291/002	28 db filmtabletta
EU/1/18/1291/003	84 db filmtabletta
EU/1/18/1291/004	10 db filmtabletta
EU/1/18/1291/005	30 db filmtabletta
EU/1/18/1291/006	100 db filmtabletta
EU/1/18/1291/007	30 x 1 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rizmoic

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rizmoic 200 mikrogramm filmtabletta

naldemedin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Shionogi

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rizmoic 200 mikrogramm filmtabletta naldemedin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rizmoic és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rizmoic szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rizmoic-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rizmoic-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rizmoic és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rizmoic a naldemedin nevű hatóanyagot tartalmazza.

Felnőtteknél alkalmazott gyógyszer, amely az úgynevezett opioid típusú fájdalomcsillapító gyógyszerek (például morfin, oxikodon, fentanil, tramadol, kodein, hidromorfon, metadon) által okozott székrekedés kezelésére szolgál.

Az opioid fájdalomcsillapító gyógyszere a következő tüneteket idézheti elő:

- a székletürítések gyakoriságának csökkenése;
- kemény székletek;
- hasi fájdalom;
- kemény széklet kinyomásakor a végbélben jelentkező fájdalom;
- a végbél nem teljes kiürülésének érzése székletürítés után.

A Rizmoic daganatos betegség okozta fájdalom vagy nem daganatos eredetű, krónikus fájdalom miatt opioid gyógyszert alkalmazó betegeknél alkalmazható, miután előzőleg hashajtóval végzett kezelésben részesültek.

2. Tudnivalók a Rizmoic szedése előtt

Ne szedje a Rizmoic-ot:

- ha allergiás a naldemedinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha bélelzáródása van, vagy ha magas a bélelzáródás vagy a bélfal átlukadásának (perforáció) kockázata, mivel a bélelzáródás következtében átlukadhat a bélfal.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a Rizmoic szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rizmoic **szedése előtt** beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha olyan betegségben szenved, amely érintheti a bélfalat, például:
 - gyomorfekély;
 - az Ogilvie-szindróma néven ismert betegség következtében kitágult vastagbél;
 - divertikulitisz (a bél gyulladásával járó betegség);
 - a bél vagy a hashártya rákos daganata. A hashártya a belek területén a hasüreget bélelő hártya.
 - az emésztőrendszer súlyos gyulladását okozó betegség, például Crohn-betegség.
- ha agydaganata, központi idegrendszeri daganata, szklerózis multiplex vagy Alzheimer-betegsége van. Ha ilyen betegségek állnak fenn Önnél, és opioid megvonási tünetek jelentkeznek (lásd 4. pont), vagy ha az opioid gyógyszere már nem biztosít megfelelő fájdalomcsillapítást, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- ha szívroham, agyvérzés vagy átmeneti isémiás roham volt az elmúlt 3 hónapban. Kezelőorvosának meg kell vizsgálnia Önt, ha Rizmoic-ot szed.
- ha súlyos májbetegsége van, például alkoholos májbetegség, vírusfertőzés vagy károsodott májműködés. A Rizmoic-ot ezeknél a betegeknél nem szabad alkalmazni.
- ha gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszereket, például itrakonazolt szed, vagy ha gümőkór (tuberkulózis) és egyéb fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumot, úgynevezett rifampicint szed. Lásd „Egyéb gyógyszerek és a Rizmoic”.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy nem biztos ebben, a Rizmoic szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben a Rizmoic **szedése alatt** a következők jelentkeznek:

- ha **erős, hosszan tartó vagy egyre erősödő hasi fájdalom** alakul ki, mivel ez a bélfal átllyukadásának tünete lehet, ami életveszélyes lehet. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, és hagyja abba a Rizmoic szedését.
- ha **opioid megvonási szindróma tünetei** állnak fenn Önnél (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”), amelyek a Rizmoic-hoz hasonló gyógyszerek bevitelét követő néhány percen belül vagy több nap elteltével alakulhatnak ki. Ha opioid megvonási tünetek alakulnak ki Önnél, hagyja abba a Rizmoic szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha **erős hasmenése vagy hasi fájdalma** van, szóljon kezelőorvosának, hogy kezelőorvosa ellenőrizni és kezelni tudja az Ön állapotát, folyadékpótlással és szükség esetén megfelelő gyógyszerek alkalmazásával.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, mert a gyógyszer hatásai gyermekeknél és serdülőknél nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Rizmoic

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- rifampicin, klaritromicin vagy telitromicin (antibiotikumok);
- itrakonazol vagy ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek);
- ritonavir, indinavir vagy szakvinavir (HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek);
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál (epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek);
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), depresszió kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény.

- ciklosporin, szervátültetésen átesett betegek vagy reumatoid arthritis kezelésére alkalmazott gyógyszer.

A fenti gyógyszerek Rizmoic-kal együtt történő alkalmazása befolyásolhatja a naldemedin hatásmódját, illetve növelheti a mellékhatásainak kockázatát.

A Rizmoic egyidejű bevétele itallal

A Rizmoic szedése alatt nem ihat nagy mennyiségű grépfrútlevet. Ha mégis megteszi, túl sok naldemedin kerülhet a vérébe, és több mellékhatás jelentkezhet (a lehetséges mellékhatások a 4. pontban vannak felsorolva).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A gyógyszer terhes nőknél kifejtett hatásai nem ismertek. A Rizmoic terhesség alatti alkalmazása opioidelvonást okozhat az újszülöttnél (lásd 4. pont). Ha Ön terhes, kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogy alkalmazhatja-e a Rizmoic-ot.

A Rizmoic-kal végzett kezelés alatt ne szoptasson, mert nem ismert, hogy a naldemedin kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha már szoptat, beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rizmoic nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Rizmoic nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Rizmoic-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A készítmény ajánlott adagja egy 200 mikrogrammos tableta, naponta egyszer.
- A Rizmoic hashajtókkal együtt vagy azok nélkül is szedhető.
- A Rizmoic a nap bármely szakában bevehető étkezés közben vagy étkezések között. Miután azonban elkezdte szedni a gyógyszert, minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban vegye be.
- Az opioid gyógyszer adagját a Rizmoic szedésének megkezdése előtt nem szükséges módosítani.

Ha abbahagyja az opioid gyógyszer szedését

Kezelőorvosa azt fogja tanácsolni, hogy az opioid fájdalomcsillapító gyógyszer szedésének abbahagyásakor a Rizmoic szedését is hagyja abba. A Rizmoic-kezelés leállítása előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől, hogy elkerülje a tünetek súlyosbodását.

Ha az előírtnál több Rizmoic-ot vett be

Ha az előírtnál több Rizmoic-ot vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy menjen be a kórházba. Ellenőrizni fogják Önnél az opioid megvonási szindróma tüneteinek előfordulását (lásd a 2. pontban a „Figyelmeztetések és óvintézkedések cím alatt” és 4. pontban).

Ha elfelejtette bevenni a Rizmoic-ot

Ha elfelejtett bevenni egy Rizmoic tablettát, vegye be, amint eszébe jut.

Ha azonban már kevesebb mint 12 óra van hátra a következő adag bevételének időpontjáig, ne vegye be a kihagyott adagot, hanem várja meg a következő tablettá bevételének időpontját.
Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rizmoic szedését

Ha abbahagyja a Rizmoic szedését, miközben az opioid gyógyszer szedését folytatja, visszatérhet a székrekedés.

Beszéljen kezelőorvosával, ha abbahagyja a Rizmoic szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Rizmoic-ot szedő betegeknél észlelt legsúlyosabb mellékhatás az opioid megvonási tünetek voltak. Ez a mellékhatás nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet).

Hagyja abba a Rizmoic szedését, és forduljon kezelőorvosához, ha az opioid megvonás következő tünetei közül 3 vagy több **jelentkezik ugyanazon a napon:**

- nyomott hangulat;
- hányinger vagy hányás;
- izomfájdalmak;
- szemkönnyezés vagy orrfolyás;
- pupillatágulat;
- libabőr;
- verejtékezés;
- hasmenés;
- ásítás;
- láz;
- álmatlanság.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő a gyógyszer alkalmazása kapcsán:

Ha Önt krónikus, nem daganatos eredetű fájdalom miatt opioid típusú gyógyszerrel kezelik:

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Ha súlyos allergiás reakciót tapasztal, hagyja abba a Rizmoic szedését, és azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. A súlyos allergiás reakciók közé a következők tartoznak: a kéz, láb, boka, arc, ajkak, illetve a torok duzzanata, ami nyelési nehézséget vagy nehézlégzést, bőrvizketést és csalánkiütést okozhat.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- hányinger;
- hányás.

Ha Önt daganatos betegség miatt opioid típusú gyógyszerrel kezelik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés.

Gyakori:

- hasi fájdalom.

Ha Önt daganatos betegség vagy krónikus, nem daganatos eredetű fájdalom miatt opioid típusú gyógyszerrel kezelik:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a bélfal átlukadása (gasztrointesztinális perforáció).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rizmoic-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A tabletták a fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rizmoic?

- 200 mikrogramm naldemedint tartalmaz tablettánként (tozilát formájában).
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mannit, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd a 2. pontban, „A Rizmoic nátriumot tartalmaz” cím alatt).
Filmbevonat: hipromellóz (E464), talkum és sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Rizmoic külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rizmoic kerek, körülbelül 6,5 mm átmérőjű sárga filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „222” felirattal és Shionogi logóval, másik oldalán „0.2” felirattal ellátva.

A gyógyszer 7, 10 vagy 14 db tablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba.

7, 10, 28, 30, 84 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelés.

A gyógyszer 10 db tablettát tartalmazó egységadagos alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Kiszerelés: 30 × 1 tablettát egységadagos buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön hazájában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Shionogi B.V.

Herengracht 464, 1017CA

Amszterdam

Hollandia

Gyártó

Shionogi B.V.

Herengracht 464, 1017CA

Amszterdam
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

IS, MT, PT

Shionogi B.V.
Tel/Sími:
+31204917439
contact@shionogi.eu

BE & LU

Viatriis
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00
info.be@viatriis.com

BG

Mylan EOOD
Teл.: +359 2 44 55 400

CZ

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

DK

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32
infodk@viatriis.com

DE

Viatriis Healthcare GmbH Tel:
+49 800 0700 800

EE

Viatriis OÜ
Tel: +372 636 3052
info.ee@viatriis.com

EL

Viatriis Hellas Ltd
Tηλ: +30 2100 100 002
info.gr@viatriis.com

ES

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

FR

Viatriis Santé
Tél: +33 (0)1 40 80 15 55
medinfo.france@viatriis.com

HR

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

IE

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

CY

CPO Pharmaceuticals
Limited Τηλ: 357 22863100
info@papaellinas.com

LV

Viatriis SIA
Tel : +371 676 055 80
info.lv@viatriis.com

LT

Viatriis UAB
Tel : +370 52051288
info.lt@viatriis.com

HU

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: +3614652100
GRAEUHungary@viatriis.com

NL

Mylan Healthcare B.V. Tel:
+31 (0)20 426 33 00
Medical.nl@viatriis.com

NO

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00
Medinfo.norge@viatriis.com

AT

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

PL

Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o
Tel.: +48 (12) 653 15 71
biuro@molteni.com.pl

RO

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

SI

Viatriis d.o.o.
Tel: 00 386 1 23 63 180
slo.regulatory@vitris.com

SK

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100
infoslovakia@viatriis.com

FI

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555
infofi@viatriis.com

IT

Shionogi Srl

Tel: +39 06 94 805 118

contattaci@rizmoic.it

SE

Viatris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

info.sweden@viatris.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.