

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rizmoic 200 mikrogramów tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mikrogramów naldemedyny (w postaci tosylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Okrągła, żółta tabletka o średnicy około 6,5 mm z wytłoczonym napisem „222” oraz logiem firmy Shionogi na jednej stronie oraz napisem „0,2” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rizmoic jest wskazany do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka naldemedyny to 200 mikrogramów (jedna tabletka) raz na dobę.

Produkt leczniczy Rizmoic może być stosowany w skojarzeniu ze środkami przeczyszczającymi lub bez nich. Może on zostać przyjęty o dowolnej porze dnia, jednak zaleca się przyjmowanie go każdego dnia o tej samej porze.

Nie jest konieczna zmiana schematu podawania leków przeciwbólowych przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rizmoic.

Konieczne jest przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Rizmoic, jeżeli przerwane zostanie podawanie opioidowych produktów leczniczych o działaniu przeciwbólowym.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, ze względu na ograniczone doświadczenie z leczeniem pacjentów należących do tej grupy wiekowej.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Należy prowadzić obserwację kliniczną przy rozpoczynaniu leczenia naldemedyną u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ze względu na ograniczone doświadczenie z leczeniem pacjentów należących do tej grupy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności naldemedyny u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Rizmoic powinien być przyjmowany raz na dobę, w czasie posiłku lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z rozpoznaną lub podejrzaną niedrożnością lub perforacją przewodu pokarmowego lub pacjenci, u których występuje podwyższone ryzyko wystąpienia nawrotu niedrożności, ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Perforacja przewodu pokarmowego

Podczas stosowania produktu leczniczego, po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8), w tym prowadzące do zgonu, gdy naldemedyna była stosowana u pacjentów narażonych na podwyższone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. choroba uchyłkowa i nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego lub przerzuty do otrzewnej). Nie należy stosować naldemedyny u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną niedrożnością przewodu pokarmowego bądź u pacjentów narażonych na podwyższone ryzyko nawrotowej niedrożności ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.3). W związku ze stosowaniem naldemedyny należy zachować ostrożność u pacjentów z dowolnym schorzeniem, które może prowadzić do osłabienia integralności ścian przewodu pokarmowego (np. choroba wrzodowa, zespół Ogilviego, nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, choroba Leśniowskiego-Crohna). Należy całościowo rozważyć stosunek ryzyka i korzyści u każdego pacjenta. Pacjentów należy obserwować w kierunku wystąpienia ciężkiego, uporczywego lub nasilającego się bólu brzucha. Jeśli podejrzewa się niedrożność lub perforację, należy przerwać stosowanie naldemedyny (patrz punkt 4.3).

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit

Przy stosowaniu produktu leczniczego Rizmoic zgłaszano działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (np. ból brzucha, wymioty i biegunka). Pacjentom należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi ciężkie, uporczywe lub nasilające się objawy. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki lub bólu brzucha pacjenta należy obserwować i poddać leczeniu poprzez nawadnianie oraz podać odpowiednie leki, jeżeli jest to konieczne (patrz punkt 4.8).

Zespół odstawienia opioidów

Zespół odstawienia opioidów to zespół trzech lub więcej z następujących objawów przedmiotowych lub podmiotowych: nastrój dysforyczny, nudności lub wymioty, bóle mięśni, łzawienie lub katar, rozszerzenie źrenic, piloerekcja lub potliwość, biegunka, ziewanie, gorączka lub bezsenność. Zespół odstawienia opioidów zwykle rozwija się w okresie od kilku minut do kilku dni od podania antagonisty opioidów. Należy zachować ostrożność, uwzględniając możliwość wystąpienia zespołu odstawienia opioidów. Jeśli wystąpią objawy odstawienia opioidów, pacjentom należy zalecić

przerwanie podawania naldemedyny i skontaktowanie się z lekarzem. W programie badań klinicznych dotyczącym naldemedyny zgłaszano możliwe przypadki wystąpienia zespołu odstawienia opioidów (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, u których dochodzi do przerwania bariery krew-mózg (np. pierwotne nowotwory mózgu, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub inne stany zapalne, czynne stwardnienie rozsiane i zaawansowana choroba Alzheimera), może występować podwyższone ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia opioidów lub osłabienia działania przeciwbólowego. Należy całościowo rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem naldemedyny u tych pacjentów i należy ściśle ich obserwować w kierunku wystąpienia objawów odstawienia opioidów.

Pacjenci z chorobami układu krążenia

W programie badań klinicznych naldemedyna nie była badana z udziałem pacjentów, u których w okresie do 3 miesięcy od momentu badania przesiewowego wystąpił zawał serca, udar lub przemijający napad niedokrwienny. Pacjentów należących do tej grupy należy poddać obserwacji klinicznej podczas stosowania produktu leczniczego Rizmoic.

Badanie dotyczące skorygowanego odstępu QT, przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników, którym podawana była naldemedyna, nie wykazało wydłużenia odstępu QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej nie zostali wykluczeni z programu badań klinicznych dotyczących naldemedyny, przy BMI ≥ 30 kg/m² oraz nadciśnieniem i (lub) dyslipidemią w wywiadzie jako najczęściej zgłaszanych czynnikach ryzyka.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, rozpoczynając leczenie naldemedyną, tych pacjentów należy klinicznie monitorować (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania naldemedyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania naldemedyny u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Opioidowe produkty lecznicze o działaniu przeciwbólowym

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów leczonych opioidowymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwbólowym w dobowej dawce przekraczającej dawkę równoważną 400 mg morfiny jest ograniczone. Brak doświadczenia w leczeniu pacjentów w kierunku zapań wywołanych stosowaniem częściowych agonistów receptora opioidowego *mu* (np. buprenorfiny). Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A

Jednoczesne stosowanie naldemedyny z silnymi inhibitorami CYP3A (np. sok grejpfrutowy, itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna i klarytromycyna) prowadzi do zwiększenia ekspozycji na naldemedynę i może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A.

Jednoczesne stosowanie naldemedyny z silnymi induktorami CYP3A (np. ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem i fenytoiną) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na naldemedynę i może zmniejszać jej skuteczność. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Nie określono wpływu jednoczesnego stosowania naldemedyny z umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz) i w związku z tym pacjentów należy monitorować (patrz punkt 4.5).

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na naldemedynę

Naldemedyna jest metabolizowana głównie przez CYP3A z pewnym udziałem UGT1A3 i jest substratem glikoproteiny P (P-gp) (patrz punkt 5.2).

Interakcje z inhibitorami CYP3A

Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A, 2,9-krotnie zwiększył ekspozycję na naldemedynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, takich jak sok grejpfrutowy, itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna i klarytromycyna. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych inhibitorów CYP3A, należy obserwować pacjenta w kierunku występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A, takich jak flukonazol, może zwiększać stężenie naldemedyny w osoczu. W przypadku stosowania jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, należy obserwować pacjenta w kierunku występowania działań niepożądanych. Nie ma ryzyka wystąpienia interakcji przy jednoczesnym stosowaniu z łagodnymi inhibitorami CYP3A.

Interakcje z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A, znacząco zmniejszyła ekspozycję na naldemedynę o 83%.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, takich jak ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Nie określono wpływu jednoczesnego stosowania naldemedyny z umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz) i w związku z tym pacjentów należy monitorować (patrz punkt 4.4).

Interakcje z silnymi inhibitorami glikoproteiny P

Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny P, takich jak cyklosporyna, może zwiększać stężenie naldemedyny w osoczu. Przy stosowaniu naldemedyny z silnymi inhibitorami glikoproteiny P, należy obserwować pacjenta w kierunku występowania działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania naldemedyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie naldemedyny w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia opioidów u płodu z powodu nie w pełni wykształconej bariery krew-mózg.

Naldemedyny nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania naldemedyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy naldemedyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań na szczurach pokazują, że naldemedyna przenika do mleka (patrz punkt 5.3).

W dawkach terapeutycznych większość opioidów (np. morfina, meperydyna, metadon) przenika do mleka ludzkiego w minimalnych ilościach. Istnieje teoretyczna możliwość, że naldemedyna wywoła zespół odstawienia opioidów u noworodka karmionego piersią, którego matka przyjmuje agonistę receptora opioidowego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Naldemedyna nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu naldemedyny na płodność u ludzi. Stwierdzono, że naldemedyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na płodność ani zdolność reprodukcyjną u samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Naldemedyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami były bóle brzucha (7,8%), biegunka (5,9%), nudności (3,6%) i wymioty (1,1%). Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała bez przerywania leczenia naldemedyną. U pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami odnotowano jeden poważny przypadek bólu brzucha i jeden poważny przypadek nudności.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami były biegunka (24,5%) i ból brzucha (3,9%). Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała w trakcie leczenia. U pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami odnotowano dwa poważne przypadki biegunki.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Zgłaszane w badaniach klinicznych działania niepożądane związane ze stosowaniem tabletek naldemedyny 200 mikrogramów u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami przedstawiono w tabelach zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość ^a	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha ^b Nudności Wymioty			Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zespół odstawienia opioidów		

^aW badaniach klinicznych dotyczących naldemedyny zgłoszono jedno zdarzenie ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Pacjent wrócił do zdrowia po wyłączeniu z badania

^bPreferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza lub dyskomfort w jamie brzusznej

Tabela 2. Działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Ból brzucha ^a		Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zespół odstawienia opioidów	

^aPreferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza lub dyskomfort w jamie brzusznej

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół odstawienia opioidów

Zespół odstawienia opioidów, zdefiniowany jako co najmniej trzy działania niepożądane potencjalnie związane z odstawieniem opioidów, które miały miejsce w tym samym dniu i nie były związane wyłącznie z przewodem pokarmowym, wystąpił u 0,8% (9/1163) pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami przyjmujących naldemedynę w porównaniu do 0,2% (2/1165) pacjentów przyjmujących placebo niezależnie od leczenia podtrzymującego opioidami i 0,6% (1/155) pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami przyjmujących naldemedynę w dawce 200 mikrogramów w porównaniu do 0% (0/152) pacjentów przyjmujących placebo. Objawy obejmowały między innymi nadmierną potliwość, dreszcze, wzmożone łzawienie, uderzenia gorąca, gorączkę, kichanie, odczuwanie zimna, ból brzucha, biegunki, nudności, wymioty, ból stawów, ból mięśni i tachykardię (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami. Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała w trakcie leczenia. Częstość występowania przypadków przerwania

leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit przy stosowaniu naldemedyny w dawce 200 mikrogramów w porównaniu do placebo wynosiła odpowiednio 3,2% i 1% u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz odpowiednio 4,5% i 0% u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowi ochotnicy

Zdrowym ochotnikom podawano w ramach badań klinicznych pojedynczą dawkę naldemedyny do 100 mg i dawki wielokrotne do 30 mg/dobę przez 10 dni. Obserwowano zależne od dawki działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, w tym bóle brzucha, biegunkę i nudności. Objawy te miały charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowały samoistnie.

Pacjenci z zaparciami indukowanymi opioidami

W badaniach klinicznych pacjentom z zaparciami indukowanymi opioidami podawano pojedynczą dawkę naldemedyny (0,01 mg do 3 mg) i dawki wielokrotne 0,4 mg/dobę. U pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1 mg naldemedyny, wystąpił ciężki zespół odstawienia opioidów, obejmujący nudności i skurcze żołądka. Pacjent otrzymał esomeprazol i ondansetron z powodu nudności i chlorowoderek midazolamu z powodu skurczów żołądka. Objawy ustąpiły. W badaniach klinicznych u pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami, którzy otrzymywali dawkę 0,4 mg/dobę (dwa razy większa od zalecanej dawki) przez 4 tygodnie, częściej występowały działania niepożądane związane z żołądkiem i jelitami, takie jak biegunka i ból brzucha. Objawy te często występowały w ciągu 1 do 2 dni po pierwszym podaniu.

Środki zaradcze

Nie ma swoistego antidotum na naldemedynę. Naldemedyna nie jest usuwana z organizmu w czasie hemodializy. W przypadku przedawkowania, pacjenci powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia potencjalnych objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu odstawienia opioidów (patrz punkt 4.4) i powinna im zostać zapewniona właściwa opieka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w zaparciach, antagoniści receptorów opioidowych działający obwodowo, kod ATC: A06AH05.

Mechanizm działania

Naldemedyna jest antagonistą wiązania opioidów do receptorów *mu*-, *delta*- i *kappa*-opiodowych. Naldemedyna jest działającym obwodowo antagonistą receptorów opioidowych *mu* w tkankach, takich jak żołądek i jelita, osłabiając w związku ze swoją aktywnością wpływ opioidów na zaparcia, ale nie wpływając na efekt wywierany przez opioidy w obrębie (OUN). Naldemedyna jest pochodną naltreksonu, do której dodano łańcuch boczny, który zwiększa masę cząsteczkową i właściwości polarne powierzchni cząsteczki, zmniejszając w ten sposób jej zdolność

do przekraczania bariery krew-mózg. Oczekuje się, że przenikanie naldemedyny do OUN będzie znikome przy podawaniu w zalecanej dawce. Ponadto, naldemedyna jest substratem glikoproteiny P, która jest transporterem wypływu, co może również zmniejszać penetrację naldemedyny do OUN. W związku z powyższym oczekuje się, że naldemedyna będzie zapobiegać zaparciom indukowanym przez opioidy bez hamowania działania przeciwbólowego związanego z wpływem na OUN.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania naldemedyny określono u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami.

Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność naldemedyny poddano ocenie w dwóch identycznych, 12-tygodniowych randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach kontrolowanych z wykorzystaniem placebo (badania V9231 i V9232), w których naldemedynę podawano bez środków przeczyszczających oraz w trzecim, długoterminowym 52-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym z wykorzystaniem placebo (badanie V9235), w którym naldemedynę podawano ze środkami przeczyszczającymi w stałej dawce lub bez nich, u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami.

Do badania kwalifikowali się pacjenci otrzymujący stałą dawkę opioidów, odpowiadającą morfinie w dawce dobowej ≥ 30 mg przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania i zgłaszający zaparcia indukowane opioidami.

W badaniach V9231 i V9232 zaparcia indukowane opioidami potwierdzono w 2-tygodniowym okresie wstępnym. Objawy te zostały zdefiniowane jako nie więcej niż 4 swobodne wypróżnienia ogółem w ciągu kolejnych 14 dni i < 3 swobodne wypróżnienia w danym tygodniu, jeżeli co najmniej 25% swobodnych wypróżnień jest związanych z przynajmniej jednym z poniższych warunków: (1) wyężanie; (2) twarde lub grudkowate stolce; (3) uczucie niepełnego wypróżnienia; (4) odczuwanie niedrożności i (lub) zablokowania odbytnicy. W badaniu V9235 zaparcia indukowane opioidami potwierdzono w 2-tygodniowym okresie wstępnym. Objawy te zostały zdefiniowane jako nie więcej niż 4 swobodne wypróżnienia ogółem w ciągu kolejnych 14 dni i < 3 swobodne wypróżnienia w danym tygodniu.

Swobodne wypróżnienie zdefiniowano jako wypróżnienie występujące bez doraźnego stosowania środka przeczyszczającego w ostatnich 24 godzinach.

Pacjenci uczestniczący w badaniach V9231 i V9232 albo nie mogli stosować środków przeczyszczających, albo musieli wyrazić gotowość do zaprzestania ich stosowania w czasie badania przesiewowego. Musieli oni również wyrazić gotowość do stosowania w czasie badań przesiewowych i w okresie leczenia wyłącznie dostarczonych doraźnych środków przeczyszczających. Wszyscy uczestnicy badania przyjmowali uprzednio środki przeczyszczające w leczeniu zaparć indukowanych opioidami. W badaniu V9235, pacjenci przyjmujący stałe dawki środków przeczyszczających podczas badania przesiewowego (52,4%), mogli kontynuować leczenie według ustalonego schematu przez cały okres trwania badania. We wszystkich trzech badaniach, w okresie wstępnym i w okresie leczenia bisakodyl był stosowany jako doraźny środek przeczyszczający w przypadku, gdy u pacjentów nie występowały wypróżnienia przez 72 godziny. Jeśli po 24 godzinach od przyjęcia bisakodylu u pacjentów w dalszym ciągu nie występowały wypróżnienia, mieli oni pozwolenie na jednorazowe zastosowanie lewatywy.

Pacjenci, u których stwierdzono istotne strukturalne nieprawidłowości w obrębie przewodu pokarmowego, nie zostali włączeni do tych badań.

Łącznie 547 pacjentów w badaniu V9231, 551 pacjentów w badaniu V9232 i 1246 pacjentów w badaniu V9235 zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej naldemedynę

w dawce 200 mikrogramów lub grupy otrzymującej placebo raz na dobę przez 12 tygodni w przypadku badań V9231 i V9232 lub przez 52 tygodnie w przypadku badania V9235.

Średni wiek badanych w trzech badaniach V9231, V9232 i V9235 wyniósł 53,2 lat; 14,8% było w wieku 65 lat lub starszych; 62,0% stanowiły kobiety; 80,2% było białych.

W badaniu V9231 trzy najczęściej występujące rodzaje bólu to ból pleców (62,0%), ból szyi (8,3%) i zapalenie kości i stawów (5,3%). W badaniu V9232 do tej grupy należał ból pleców (53,6%), ból (10,2%) i bóle stawów (7,8%). W badaniu V9235 trzy najczęściej występujące rodzaje bólu to ból pleców (58,0%), choroba zwyrodnieniowa stawów (9,5%) i ból szyi (8,1%).

Przed przystąpieniem do badania pacjenci stosowali dany opioid średnio przez 5 lat. Pacjenci uczestniczący w badaniach V9231, V9232 i V9235 przyjmowali różne opioidy. Średnia początkowa dawka dobową opioidów wyrażona jako odpowiadająca jej dawka morfiny wynosiła 132,42 mg, 120,93 mg i 122,06 mg na dobę odpowiednio dla badań V9231, V9232 i V9235. W badaniach V9231, V9232 oraz V9235 średnia liczba swobodnych wypróżnień na początku badania wynosiła, odpowiednio, 1,31, 1,17 oraz 1,60.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach V9231 i V9232 był odsetek osób u których dochodziło do swobodnego wypróżnienia, co definiuje się jako: ≥ 3 swobodne wypróżnienia w tygodniu i zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej o ≥ 1 swobodne wypróżnienie na tydzień przez co najmniej 9 z 12 tygodni badania i 3 z ostatnich 4 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniu V9235 była zmiana częstości wypróżniania się na tydzień od początku badania do 12., 24., 36. i 52. tygodnia.

W badaniach V9231 i V9232 stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie otrzymującej naldemedynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz Tabela 3).

W badaniach V9231 i V9232 wyznaczone zostały 4 drugorzędowe punkty końcowe (patrz tabela 3).

Tabela 3 Wyniki kliniczne dla badań V9231 i V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedyna (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedyna (N = 276)	Placebo (N = 274)
Odsetek pacjentów, u których doszło do swobodnego wypróżnienia	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Różnica w leczeniu	13,0% (95% CI: 4,8%, 21,3%, p = 0,0020*)		18,9% (95% CI: 10,8%, 27,0%, p < 0,0001*)	
Zmiana częstości swobodnego wypróżniania na tydzień (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)				
Od początku badania do ostatnich 2 tygodni leczenia**	3,42	2,12	3,56	2,16
Od początku badania do 1. tygodnia**	3,48	1,36	3,86	1,69

	V9231		V9232	
	Naldemedyna (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedyna (N = 276)	Placebo (N = 274)
Zmiana częstości pełnego swobodnego wypróżniania na tydzień (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)				
Od początku badania do ostatnich 2 tygodni leczenia**	2,58	1,57	2,77	1,62
Zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień bez wyężdżania (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)				
Od początku leczenia do ostatnich 2 tygodni leczenia***	1,46	0,73	1,85	1,10

CI = Przedział ufności

*Istotne statystycznie: wartości p oznaczone w oparciu o test Cochra-Mantela-Haenszela.

**p < 0,0001

***p = 0,0003 dla badania V9231 oraz p = 0,0011 dla badania V9232

W badaniu V9235 ocenie poddano skuteczność naldemedyny w porównaniu z placebo na podstawie częstości wypróżnień jako drugorzędowy punkt końcowy, zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli 4.

Tabela 4. Zmiana częstości wypróżnień na tydzień od początku badania do każdej z wizyt (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów) w grupie pacjentów ITT w badaniu V9235

	Naldemedyna (N = 621)	Placebo (N = 620)
Średnia częstość wypróżnień na początku badania	2,02	2,02
Zmiana częstości wypróżnień na tydzień		
12. tydzień*	3,70	2,42
24. tydzień*	3,77	2,77
36. tydzień*	3,88	2,88
52. tydzień*	3,92	2,92

*wartość nominalna p ≤ 0,0001

Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano również w podgrupach pacjentów nieprawidłowo odpowiadających na leczenie środkami przeczyszczającymi (podgrupa LIR, ang. laxative inadequate responders) i pacjentach nie należących do tej podgrupy (podgrupa non-LIR).

W badaniach V9231 i V9232 pacjenci, którzy zgodnie z dokumentacją medyczną dotyczącą leczenia skojarzonego, przyjmowali środki przeczyszczające przed rozpoczęciem badania i którzy zaprzestali ich stosowania w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym i zgłosili wystąpienie zaparć indukowanych opioidami, zostali włączeni do podgrupy LIR.

Dodatkowo, pacjenci, którzy nie otrzymywali środków przeczyszczających w ciągu 30 dni poprzedzających badanie przesiewowe i otrzymywali je tylko doraźnie podczas lub po badaniu przesiewowym, zostali włączeni do podgrupy non-LIR. Liczba pacjentów w podgrupach LIR i

non-LIR wynosiła 629 (naldemedyna: 317, placebo: 312) i 451 (naldemedyna: 223, placebo: 228) w danych zebranych w czasie badań V9231 i V9232. Wszyscy uczestnicy włączeni do badań V9231 lub V9232 przyjmowali w przeszłości środki przeczyszczające w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.

W podgrupie LIR zaobserwowano większy odsetek osób odpowiadających na leczenie w grupie otrzymującej naldemedynę (46,4%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (30,2%), a różnica między grupami (16,2%) była statystycznie istotna ($p < 0,0001$).

W podgrupie non-LIR, spójnie z wynikami uzyskanymi w podgrupie LIR, zaobserwowano większy odsetek osób odpowiadających na leczenie w grupie otrzymującej naldemedynę (54,3%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38,9%), a różnica między grupami (15,6%) była statystycznie istotna ($p = 0,0009$).

W badaniu V9235, dane dotyczące skuteczności długoterminowej zdefiniowanej jako zmiana w częstości wypróżnień w 52. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej, ocenianej jako drugorzędowy punkt końcowy, wykazały że u pacjentów otrzymujących naldemedynę doszło do poprawy w zakresie częstości wypróżnień w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo zarówno w podgrupie LIR (3,10 vs 1,90, $p = 0,0210$), jak i non-LIR (4,26 vs 3,39, $p = 0,1349$).

Badania kliniczne u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność naldemedyny oceniano również w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych z wykorzystaniem placebo badaniach (V9222 i V9236) u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami.

Pacjenci musieli być leczeni opioidami w stałej dawce przez ≥ 14 dni przed badaniem przesiewowym. Badania obejmowały dwutygodniowy okres przesiewowy, 2-tygodniowy okres leczenia i 4-tygodniowy okres obserwacji. W przypadku pacjentów otrzymujących środki przeczyszczające podczas wizyty przesiewowej konieczne było, aby kontynuowali przyjmowanie środków przeczyszczających w stałej dawce do końca okresu leczenia. Pacjenci mogli w razie potrzeby otrzymać doraźny środek (środki) przeczyszczający(e), bez względu na ustalony na początku badania schemat podawania środków przeczyszczających w stałej dawce (z wyjątkiem 24 godzin od rozpoczęcia okresu leczenia).

W badaniach V9222 i V9236 występowanie zaparć indukowanych opioidami potwierdzono w 2-tygodniowym okresie wstępnym i zdefiniowano je jako ≤ 5 swobodnych wypróżnień w okresie 14 kolejnych dni przed randomizacją i ≥ 1 z wymienionych poniżej objawów ze strony jelita grubego przy $\geq 25\%$ wszystkich wypróżnień, niezależnie od stosowania doraźnych środków przeczyszczających: uczucie napięcia podczas wypróżnienia, uczucie niepełnego wypróżnienia, wydalanie twardych stolców lub małych grudek.

W badaniach V9222 i V9236 średni wiek badanych wynosił 64,3 lat; 51,8% było w wieku 65 lat lub starszych; 39,4% stanowiły kobiety; 97,1% stanowili Japończycy.

Naldemedynę w dawce 200 mikrogramów lub placebo podawano przez 2 tygodnie pacjentom z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu V9236 i drugorzędnym punktem końcowym bez korekty krotności w badaniu V9222 był odsetek osób u których w odpowiedzi na leczenie następowała zmiana częstości swobodnego wypróżniania w czasie 2-tygodniowego leczenia. Osobę, u której dochodzi do odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako pacjenta, u którego częstość swobodnych wypróżnień wynosi ≥ 3 na tydzień i u którego dochodzi do wzrostu liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej podczas 2-tygodniowego leczenia.

Tabela 5. Odsetek pacjentów, u których dochodziło do odpowiedzi na leczenie w zakresie swobodnego wypróżniania u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami podczas 2-tygodniowego leczenia (badania V9222 i V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedyna (N = 58)	Placebo (N = 56)	Różnica w leczeniu [95% CI]	Naldemedyna (N = 97)	Placebo (N = 96)	Różnica w leczeniu [95% CI]
Pacjenci, u których dochodziło do odpowiedzi na leczenie, 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%]
Wartość p*			< 0,0001			< 0,0001

*Istotne statystycznie: wartości p oznaczone w oparciu o test Chi-kwadrat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rizmoic w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaparć indukowanych opioidami (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Naldemedyna wchłania się w czasie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 0,75 godziny od przyjęcia na czczo. Całkowita biodostępność naldemedyny nie została ustalona. Szacuje się, że całkowita biodostępność naldemedyny mieści się w zakresie od 20% do 56%.

Przyjmowanie z pokarmem nie ma klinicznie istotnego wpływu. Maksymalne stężenie w osoczu zmniejszyło się o 35%, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu uległ zwiększeniu z 0,75 godziny na czczo do 2,5 godziny po posiłku, jednak przyjęcie pokarmu nie miało znaczącego wpływu na wartość pola powierzchni pod krzywą funkcji zależności stężenia w osoczu od czasu. W oparciu o te dane, naldemedynę można przyjmować w czasie posiłku lub między posiłkami (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Naldemedyna w dużym stopniu wiąże się z białkami surowicy, głównie z ludzką albuminą oraz w mniejszym stopniu z α 1-kwaśną glikoproteiną oraz γ -globuliną. Średni odsetek naldemedyny związanej z białkami ludzkimi wynosi 93,2%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 155 litrów.

Metabolizm

Naldemedyna jest metabolizowana głównie przez CYP3A do nor-naldemedyny, z niewielkim udziałem UGT1A3, co prowadzi do wytworzenia naldemedyny 3-G.

Po doustnym podaniu doustnym naldemedyny znakowanej [^{14}C], głównym metabolitem w osoczu była nor-naldemedyna, ze względną ekspozycją wynoszącą w przybliżeniu od 9 do 13% ekspozycji obserwowanej dla naldemedyny. Naldemedyna 3-G była pomniejszym metabolitem w osoczu, ze względną ekspozycją mniejszą niż 3% ekspozycji obserwowanej dla naldemedyny.

Naldemedyna ulega przecięciu w przewodzie pokarmowym, tworząc benzamidynę i kwas naldemedynokarboksylowy.

W badaniach *in vitro* naldemedyna w klinicznie istotnych stężeniach nie hamowała głównych enzymów CYP (w tym izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub CYP4A11) i nie była inhibitorem transporterów OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, glikoproteiny P, MATE1, MATE2-K lub BSEP. Naldemedyna nie powodowała znaczącej indukcji izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. W związku z tym nie oczekuje się, że leczenie naldemedyną zmieni farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków będących substratami tych enzymów i transporterów.

Eliminacja

Pozorny końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji naldemedyny wynosi około 11 godzin, a pozorny całkowity klirens (CL/F) naldemedyny wynosi 8,4 l/godz. Po podaniu doustnym radioaktywnie znakowanej naldemedyny, z moczem i kałem zostało wydalone odpowiednio, 57,3% i 34,8% dawki jako [oksodiazol-¹⁴C]-naldemedyny oraz 20,4% i 64,3% jako [karbonyl-¹⁴C]-naldemedyny. Około 20% dawki naldemedyny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nieliniowość

Maksymalne stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą funkcji zależności stężenia w osoczu od czasu wzrosły w sposób niemal proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 0,1 do 100 mg. Niewielką akumulację (1 do 1,3-krotnie) dla maksymalnego stężenia w osoczu i pola powierzchni pod krzywą funkcji zależności stężenia w osoczu od czasu obserwowano po podaniu dawki wielokrotnej raz na dobę na czczo przez 10 dni.

Farmakokinetyka w podgrupach

Wiek, płeć, masa ciała i rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na podstawie badań klinicznych dotyczących naldemedyny nie wykazała klinicznie znaczącego wpływu wieku, płci, masy ciała lub rasy na farmakokinetykę naldemedyny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki naldemedyny u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę naldemedyny po podaniu pojedynczej dawki 200 mikrogramów badano u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w fazie schyłkowej niewydolności nerek wymagających hemodializy i porównano z zdrowymi osobami z prawidłową czynnością nerek.

Farmakokinetyka naldemedyny była podobna u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, pacjentami w fazie schyłkowej niewydolności nerek wymagającymi hemodializy oraz zdrowych osób z prawidłową czynnością nerek.

Stężenie naldemedyny w osoczu u pacjentów w fazie schyłkowej niewydolności nerek wymagających dializy było podobne, po podaniu naldemedyny przed lub po hemodializie, co wskazuje, że naldemedyna nie jest usuwana z krwi w czasie hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby został poddany ocenie oraz porównany z wynikami osób z prawidłową czynnością wątroby wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę pojedynczej dawki 200 mikrogramów naldemedyny. Farmakokinetyka naldemedyny była podobna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz zdrowych

pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie oceniono wpływu ciężkiej niewydolności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę naldemedyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego szczurów obserwowano wydłużenie fazy międzyryjowej przy podaniu produktu w dawce 10 mg/kg mc./dobę i większej, ale nie przy podaniu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (równoważne 12 razy więcej niż ekspozycja [$AUC_{0-24 \text{ godz.}}$] obserwowanej u ludzi po podaniu doustnym dawki 200 mikrogramów). Wpływ na fazy płodności samic nie jest uważany za klinicznie istotny przy zaproponowanej dawce terapeutycznej. Nie stwierdzono niepożądanego wpływu na płodność u samców i samic, ani na zdolność rozrodczą przy podaniu w dawce do 1000 mg/kg mc./dobę (ponad 16 000 razy więcej niż ekspozycja [$AUC_{0-24 \text{ godz.}}$] obserwowana u ludzi po podaniu doustnym dawki 200 mikrogramów).

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów jedna matka zmarła podczas porodu przy podaniu dawki 1000 mg/kg mc./dobę, natomiast przy podaniu dawki 30 oraz 1 000 mg/kg mc./dobę zwierzęta nie opiekowały się młodymi, dochodziło do zahamowania tempa przyrostu masy ciała i zmniejszenia spożycia pokarmu. Zmniejszenie wskaźnika żywotności w 4. dniu po urodzeniu odnotowano przy podaniu dawki 30 oraz 1000 mg/kg mc./dobę, natomiast przy podaniu młodym szczurom dawki 1000 mg/kg mc./dobę obserwowano obniżenie masy ciała i opóźnienie rozwoju małżowiny usznej. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój przed- i poporodowy przy podaniu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (równoważne 12 razy więcej niż ekspozycja [$AUC_{0-24 \text{ godz.}}$] obserwowanej u ludzi po podaniu doustnym dawki 200 mikrogramów).

U ciężarnych szczurów obserwowano transport przezłożyskowy radioaktywności pochodzącej od [karbonylo- ^{14}C]-naldemedyny. Radioaktywność pochodząca z [karbonyl- ^{14}C]-naldemedyny przenikała do mleka u szczurów w okresie laktacji.

W badaniach toksyczności u młodych szczurów, po podaniu takich samych dawek, ekspozycja u młodych zwierząt (10 dni od urodzenia) była większa niż u zwierząt dorosłych (2,3 do 7,4-krotnie). Oprócz nieregularnej rui, hiperplazji gruczołu sutkowego oraz ześluzowacenia pochwy, które obserwowano u zwierząt dorosłych (najniższa badana dawka odpowiadała marginesowi ekspozycji równemu 6 lub więcej, w zależności od wieku osesków) poczyniono nowe obserwacje histopatologiczne w jajnikach samic szczurów, które występowały przy każdej z badanych dawek (pęcherzyki Graafa/torbiele ciała żółtego). Przy wysokiej ekspozycji, uznawanej za wystarczająco wyższą od obserwowanej u ludzi po podaniu maksymalnej dawki doustnej 200 mikrogramów, 3 dni wcześniej niż u zwierząt kontrolnych obserwowano rozwarcie pochwy wskazujące na osiągnięcie dojrzałości seksualnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol

Sól sodowa karboksymetylocelulozy usieciowana

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminium/aluminium zawierający 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań: 7, 10, 28, 30, 84 lub 100 tabletek powlekanych.

Produkt leczniczy jest dostępny w aluminiowych blistrach jednostkowych zawierających 10 tabletek.

Wielkości opakowań: 30 × 1 tabletek w blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Shionogi B.V.

Herengracht 464, 1017CA

Amsterdam

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 listopada 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**
-

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rizmoic 200 mikrogramów tabletki powlekane

naldemedyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mikrogramów naldemedyny (w postaci tosylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

7 tabletek powlekanych

10 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

100 tabletek powlekanych

30 × 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1291/001 7 tabletek powlekanych
EU/1/18/1291/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/18/1291/003 84 tabletki powlekane
EU/1/18/1291/004 10 tabletek powlekanych
EU/1/18/1291/005 30 tabletek powlekanych
EU/1/18/1291/006 100 tabletek powlekanych
EU/1/18/1291/007 30 × 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rizmoic

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rizmoic 200 mikrogramów tabletki

naldemedyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Shionogi

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rizmoic 200 mikrogramów tabletki powlekane Naldemedyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rizmoic i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rizmoic
3. Jak przyjmować lek Rizmoic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rizmoic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rizmoic i w jakim celu się go stosuje

Lek Rizmoic zawiera substancję czynną naldemedynę.

Jest to lek stosowany u osób dorosłych w leczeniu zaparć spowodowanych lekami przeciwbólowymi, które są nazywane opioidami (np. morfina, oksykodon, fentanyl, tramadol, kodeina, hydromorfon, metadon).

Stosowane leki opioidowe o działaniu przeciwbólowym mogą wywoływać następujące objawy:

- zmniejszenie częstości wypróżniania,
- twarde stolce,
- ból brzucha,
- ból w odbytnicy podczas wydalania twardych stolców,
- odczucie obecności stolca w odbytnicy po wypróżnieniu.

Lek Rizmoic może być stosowany u pacjentów przyjmujących leki opioidowe w leczeniu bólu nowotworowego lub przewlekłego bólu nienowotworowego po wcześniejszym leczeniu z wykorzystaniem środków przeczyszczających.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rizmoic

Kiedy nie przyjmować leku Rizmoic:

- jeśli pacjent ma uczulenie na naldemedynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli jelito pacjenta jest zablokowane bądź uległo perforacji lub jeśli istnieje duże ryzyko zablokowania jelita, co może prowadzić do powstania perforacji ściany jelita.

Nie stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych punktów ma zastosowanie. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rizmoic należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent cierpi na chorobę, która może wpływać na ścianę jelita, taką jak:
 - wrzód żołądka;
 - powiększenie okrężnicy z powodu choroby zwanej zespołem Ogilviego;
 - zapalenie uchyłków (choroba, w której występuje stan zapalny w obrębie jelita);
 - rak jelita grubego lub otrzewnej; otrzewna jest wyściółką jamy, w której znajdują się jelita;
 - schorzenie powodujące ciężki stan zapalny przewodu pokarmowego, takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna.
- jeśli pacjent ma raka mózgu lub ośrodkowego układu nerwowego, stwardnienie rozsiane lub chorobę Alzheimera. Jeśli u pacjenta występują takie schorzenia i rozwiną się u niego objawy odstawienia opioidów (patrz punkt 4) lub jeśli leki opioidowe nie zapewniają odpowiedniej kontroli bólu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta wystąpił zawał serca, udar lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Lekarz powinien skontrolować stan pacjenta, jeśli pacjent przyjmuje lek Rizmoic.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby, taka jak choroba alkoholowa wątroby, zakażenie wirusowe lub zaburzenie czynności wątroby. Leku Rizmoic nie należy stosować u tych pacjentów.
- jeśli pacjent przyjmuje niektóre leki, takie jak itrakonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych lub antybiotyków zwany ryfampicyną w celu leczenia gruźlicy i innych zakażeń. Patrz „Lek Rizmoic a inne leki”.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów ma zastosowanie lub pacjent nie jest pewien, przed przyjęciem leku Rizmoic powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Podczas przyjmowania leku Rizmoic należy natychmiast porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta wystąpi **ciężki, utrzymujący się lub nasilający się ból brzucha**, ponieważ może to być objawem perforacji ściany jelita i stanowić zagrożenie życia. Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem prowadzącym i przerwać przyjmowanie leku Rizmoic.
- jeśli u pacjenta występują **objawy zespołu odstawienia opioidów** (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane), które mogą wystąpić w okresie od kilku minut do kilku dni od przyjęcia leku, takiego jak Rizmoic. Należy przerwać przyjmowanie leku Rizmoic i skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpią objawy odstawienia opioidów.
- jeśli u pacjenta wystąpi **ciężka biegunka lub ból brzucha**, należy powiedzieć o tym lekarzowi, aby lekarz mógł monitorować stan pacjenta i poddać leczeniu poprzez nawadnianie i podać odpowiednie leki, jeżeli jest to konieczne.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ jego działanie u dzieci i młodzieży nie jest znane.

Lek Rizmoic a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- Ryfampicyna, klarytromycyna lub telitromycyna (antybiotyki);
- Itrakonazol lub ketokonazol (leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych);
- Rytonawir, indynawir lub sakwinawir (leki stosowane przy zakażeniu HIV);
- Fenytoina, karbamazepina, fenobarbital (leki stosowane w leczeniu padaczki);
- Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ziołowy lek stosowany w depresji;

- Cyklosporyna, lek stosowany u pacjentów po przeszczepieniu narządu lub stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Stosowanie tych leków z lekiem Rizmoic może wpływać na sposób działania naldemedyny lub zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego leku.

Stosowanie leku Rizmoic z pićiem

Podczas przyjmowania leku Rizmoic nie należy pić dużych ilości soku grejpfrutowego, gdy może to spowodować zbyt duże stężenie naldemedyny we krwi i więcej działań niepożądanych (możliwe działania niepożądane wymieniono w punkcie 4).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Wpływ leku na kobiety w ciąży nie jest znany. Stosowanie leku Rizmoic w okresie ciąży może powodować u dziecka objawy odstawienia opioidów (patrz punkt 4). Lekarz doradzi, czy pacjentka może stosować lek Rizmoic w okresie ciąży.

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Rizmoic, ponieważ nie wiadomo, czy naldemedyna przenika do mleka. Jeżeli pacjentka karmi piersią powinna skonsultować się lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rizmoic nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Rizmoic zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rizmoic

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka to jedna tabletkę 200 mikrogramów raz na dobę.
- Pacjent może przyjmować lek Rizmoic łącznie ze środkami przeczyszczającymi lub bez nich.
- Lek Rizmoic można przyjmować o dowolnej porze dnia w czasie posiłku lub między posiłkami. Jednakże, po rozpoczęciu przyjmowania leku należy go przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Nie ma potrzeby zmiany dawki leku opioidowego przed rozpoczęciem stosowania leku Rizmoic.

Przerwanie stosowania leków opioidowych

Lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Rizmoic po zaprzestaniu przyjmowania opioidowych leków przeciwbólowych. Aby uniknąć pogorszenia objawów, należy przed przerwaniem leczenia lekiem Rizmoic zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rizmoic

Jeśli pacjent przyjął więcej leku Rizmoic niż zalecane, powinien porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub udać się do szpitala. Pacjenci będą monitorowani w kierunku wystąpienia objawów odstawienia opioidów (patrz punkt 2, część „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz punkt 4).

Pominięcie przyjęcia leku Rizmoic

Jeśli pacjent pominie przyjęcie tabletki leku Rizmoic, powinien przyjąć ją jak tylko sobie o tym przypomni.

Jeśli jednak do czasu podania kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, pacjent powinien pominąć ominiętą dawkę i poczekać, aż nadejdzie pora na przyjęcie kolejnej tabletki. **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Rizmoic

Przerwanie przyjmowania leku Rizmoic w czasie stosowania leków opioidowych może prowadzić do nawrotu zaparć. Należy skonsultować się z lekarzem, jeżeli pacjent zamierza przerwać przyjmowanie leku Rizmoic.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższym działaniem niepożądanym obserwowanym u pacjentów otrzymujących lek Rizmoic były objawy odstawienia opioidów. To działanie niepożądane występuje niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).

Należy przestać przyjmować lek Rizmoic i skontaktować się z lekarzem, jeśli w ciągu jednego dnia wystąpią przynajmniej 3 z następujących objawów **odstawienia opioidów**:

- depresja,
- nudności lub wymioty,
- ból mięśni,
- łzawienie oczu lub katar,
- rozszerzenie źrenic,
- zjeżone włosy na skórze,
- potliwość,
- biegunka,
- ziewanie,
- gorączka,
- bezsenność.

Przy przyjmowaniu tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Jeśli pacjent jest leczony lekiem opioidowym z powodu przewlekłego bólu nienowotworowego.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000):

- Jeżeli u pacjenta wystąpi poważna reakcja alergiczna, powinien natychmiast przerwać przyjmowanie leku Rizmoic i skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Do poważnych reakcji alergicznych należą: obrzęk dłoni, stóp, kostek, twarzy, warg lub gardła, który może utrudniać przełykanie lub oddychanie, świąd skóry i pokrzywka.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- biegunka,
- ból brzucha,
- nudności (mdłości),
- wymioty.

Jeśli pacjent jest leczony lekiem opioidowym z powodu choroby nowotworowej.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- biegunka.

Często:

- ból brzucha.

Jeśli pacjent jest leczony lekiem opioidowym z powodu choroby nowotworowej lub przewlekłego bólu nienowotworowego.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- perforacja przewodu pokarmowego (powstanie otworu w ścianie jelita).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rizmoic

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony tabletek przed światłem i wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rizmoic

- Każda tabletką zawiera 200 mikrogramów naldemedyny (w postaci tosylanu).
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: mannitol, sól sodowa karboksymetylocelulozy usieciowana (patrz punkt 2, część „Lek Rizmoic zawiera sól”) i magnezu stearynian.
Otoczka tabletki: hypromeloza, talk oraz żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Rizmoic i co zawiera opakowanie

Lek Rizmoic ma postać okrągłej, żółtej tabletki powlekanej o średnicy około 6,5 mm, z wytłoczonym napisem "222" oraz logiem firmy Shionogi na jednej stronie oraz napisem "0,2" na drugiej stronie.

Lek jest dostępny w blistrach aluminiowych zawierających 7, 10 lub 14 tabletek.

Wielkości opakowań 7, 10, 28, 30, 84 lub 100 tabletek.

Lek jest dostępny w aluminiowych blistrach jednostkowych zawierających 10 tabletek.

Wielkości opakowań: 30 × 1 tabletek w blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Shionogi B.V.

Herengracht 464, 1017CA

Amsterdam

Holandia

Wytwórca

Shionogi B.V.

Herengracht 464, 1017CA

Amsterdam

Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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
Тел.: +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
Τηλ: +30 2100 100 002
infogr@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

IT

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

FI

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555
infofi@viatis.com

SE

Viatis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00
info.sweden@viatis.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.