

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nyxoid 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Nasenspray-Behältnis gibt 1,8 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat) ab.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis (Nasenspray).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nyxoid ist bestimmt für die sofortige Anwendung als Notfalltherapie bei bekannter oder vermuteter Opioid-Überdosierung, die sich als Atemdepression und/oder Depression des Zentralnervensystems (ZNS) manifestiert, sowohl im nicht-medizinischen als auch im medizinischen Umfeld.

Nyxoid wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren.

Nyxoid ersetzt nicht die Behandlung durch einen Notarzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg und wird in ein Nasenloch verabreicht (ein Nasenspray).

In manchen Fällen können weitere Dosen notwendig sein. Die angemessene Höchstdosis von Nyxoid ist situationsabhängig. Wenn der Patient nicht anspricht, sollte die zweite Dosis nach 2–3 Minuten angewendet werden. Wenn der Patient auf die erste Anwendung anspricht, dann jedoch wieder in eine Atemdepression verfällt, sollte die zweite Dosis umgehend verabreicht werden. Weitere Dosen (falls vorhanden) sollten abwechselnd in das linke und das rechte Nasenloch verabreicht werden und der Patient sollte während der Wartezeit bis zum Eintreffen des Notarztes überwacht werden. Der Notarzt kann entsprechend den örtlichen Richtlinien weitere Dosen verabreichen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nyxoid bei Kindern unter 14 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nasale Anwendung.

Nyxoid muss so bald wie möglich angewendet werden, um eine Schädigung des zentralen Nervensystems oder den Tod zu verhindern.

Nyxoid enthält nur eine Dosis. Daher darf vor der Anwendung kein Probestoß abgegeben werden und es darf nicht getestet werden.

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung von Nyxoid finden sich in der Packungsbeilage. Eine Kurzanleitung ist auf der Rückseite jeder Blisterpackung aufgedruckt. Zudem steht eine Anleitung mittels eines Videos und einer Patienteninformationskarte zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unterweisung von Patienten/Anwendern in der ordnungsgemäßen Anwendung von Nyxoid

Nyxoid sollte erst ausgehändigt werden, nachdem die Eignung und Kompetenz einer Person festgestellt wurde, Naloxon unter den entsprechenden Umständen zu verabreichen. Patienten oder andere Personen, die Nyxoid eventuell verabreichen müssen, sind in seiner ordnungsgemäßen Anwendung zu unterweisen und darin, dass es wichtig ist, den Rettungsdienst zu rufen.

Nyxoid ersetzt nicht die Behandlung durch den Notarzt und kann statt einer intravenösen (i. v.) Injektion angewendet werden, wenn ein i. v. Zugang nicht sofort verfügbar ist.

Nyxoid ist vorgesehen als Teil der Wiederbelebensmaßnahmen bei Verdacht auf eine Überdosierung mit möglicher oder vermuteter Beteiligung von Opioiden-, wahrscheinlich in einem nicht medizinischen Umfeld. Daher muss der verordnende Arzt geeignete Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass der Patient und/oder jede andere Person, die in die Lage kommen könnte, einem Patienten dieses Arzneimittel zu verabreichen, genau versteht, in welchen Situationen und auf welche Weise Nyxoid anzuwenden ist.

Der verordnende Arzt muss die Symptome zur Erkennung einer mutmaßlichen Depression des zentralen Nervensystems (ZNS)/Atemdepression, die Indikation und die Anweisungen zur Anwendung mit dem Patienten und/oder der Person besprechen, die in die Lage kommen könnte, einem Patienten, bei dem eine bekannte oder vermutete Opioid-Überdosierung auftritt, dieses Arzneimittel zu verabreichen. Dies muss in Übereinstimmung mit dem Schulungsmaterial zu Nyxoid erfolgen.

Überwachung der Reaktion des Patienten

Patienten, die zufriedenstellend auf Nyxoid ansprechen, müssen engmaschig überwacht werden. Die Wirkung einiger Opioide kann länger andauern als die Wirkung von Naloxon, was dazu führen kann, dass eine Atemdepression erneut auftritt und weitere Dosen Naloxon erforderlich sind.

Opioid-Entzugssyndrom

Die Anwendung von Nyxoid kann zu einer schnellen Aufhebung der Opioid-Wirkung führen und ein akutes Entzugssyndrom auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die Opioide zur Linderung chronischer Schmerzen erhalten, verspüren nach der Anwendung von Nyxoid möglicherweise Schmerzen und Opioid-Entzugserscheinungen.

Wirksamkeit von Naloxon

Die Aufhebung einer durch Buprenorphin verursachten Atemdepression ist möglicherweise unvollständig. Wenn ein unvollständiges Ansprechen erfolgt, sollte die Atmung mechanisch unterstützt werden.

Die intranasale Resorption und Wirksamkeit von Naloxon kann bei Patienten mit verletzter Nasenschleimhaut und Septumdefekten verändert sein.

Kinder und Jugendliche

Opioid-Entzug kann bei Neugeborenen lebensbedrohlich sein, wenn er nicht erkannt und entsprechend behandelt wird. Es können folgende Anzeichen und Symptome auftreten: Krämpfe, übermäßiges Weinen und hyperaktive Reflexe.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Naloxon führt aufgrund der Wechselwirkung mit Opioiden und Opioid-Agonisten zu einem pharmakologischen Ansprechen. Wenn es bei opioidabhängigen Personen angewendet wird, kann Naloxon bei manchen Personen akute Entzugssymptome auslösen. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Lungenödeme und Herzstillstand wurden berichtet, vorwiegend, wenn Naloxon postoperativ angewendet wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Anwendung von Nyxoid kann die analgetischen Wirkungen von Opioiden, die primär zur Schmerzlinderung angewendet werden, aufgrund seiner antagonistischen Eigenschaften verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Naloxon bei Patienten angewendet wird, die Buprenorphin als Analgetikum erhalten haben, kann eine vollständige Analgesie möglicherweise wiederhergestellt werden. Man geht davon aus, dass diese Wirkung ein Ergebnis der bogenförmigen Dosis-Wirkungs-Kurve von Buprenorphin mit abnehmender Analgesie im Fall von hohen Dosen ist. Die Aufhebung einer durch Buprenorphin ausgelösten Atemdepression ist jedoch begrenzt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Naloxon bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nur bei maternal toxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Nyxoid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Naloxon.

Bei schwangeren Frauen, die mit Nyxoid behandelt wurden, sollte der Fötus auf Anzeichen für Stress beobachtet werden.

Bei opioidabhängigen schwangeren Frauen kann die Anwendung von Naloxon zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxon in die Muttermilch übergeht. Es wurde nicht erforscht, ob sich Naloxon auf gestillte Neugeborene/Kinder auswirkt. Allerdings ist Naloxon fast nicht oral bioverfügbar und somit ist das Auswirkungspotenzial auf gestillte Neugeborene/Kinder vernachlässigbar. Bei der Verabreichung von Naloxon an eine stillende Mutter ist Vorsicht geboten, aber es besteht keine Notwendigkeit, das Stillen abzubrechen. Gestillte Kinder von Müttern, die mit

Nyxoid behandelt wurden, sollten überwacht werden, um sie auf eine Sedierung oder Reizbarkeit zu prüfen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Naloxon auf die Fertilität vor, aber Daten aus tierexperimentellen Studien mit Ratten (siehe Abschnitt 5.3) zeigten keine Auswirkungen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die Naloxon zur Umkehr der Opioid-Wirkung erhalten haben, dürfen mindestens 24 Stunden lang kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen oder andere körperlich oder mental anstrengende Aktivitäten ausführen, da die Wirkung der Opioide zurückkehren kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) unter Naloxon ist Übelkeit (sehr häufig). Bei Anwendung von Naloxon ist ein typisches Opioidentzugssyndrom zu erwarten, das durch den abrupten Opioidentzug bei körperlich abhängigen Personen auftreten kann.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Nyxoid und/oder anderen Naloxon-haltigen Arzneimitteln während klinischer Studien und nach der Marktzulassung berichtet. Sie sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeitskategorien sind den Nebenwirkungen zugewiesen, die zumindest möglicherweise in einem kausalen Zusammenhang mit Naloxon stehen könnten, und sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeit, anaphylaktischer Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerz

Gelegentlich: Tremor

Herzkrankungen

Häufig: Tachykardie

Gelegentlich: Arrhythmie, Bradykardie

Sehr selten: Herzflimmern, Herzstillstand

Gefäßkrankungen

Häufig: Hypotonie, Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich Hyperventilation

Sehr selten Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Übelkeit

Häufig Erbrechen

Gelegentlich Durchfall, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich Hyperhidrose

Sehr selten Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich Arzneimittelzugssyndrom (bei Patienten, die von Opioiden abhängig sind)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelzugssyndrom

Zu den Anzeichen und Symptomen eines Arzneimittelzugssyndroms gehören Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Hyperästhesie, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Trakt, Muskelkrämpfe, Dysphorie, Schlafstörungen, Angstzustände, Hyperhidrose, Piloerektion, Tachykardie, erhöhter Blutdruck, Gähnen, Pyrexie. Verhaltensänderungen, einschließlich gewalttätiges Verhalten, Nervosität und Erregungszustände, können ebenfalls beobachtet werden.

Gefäßerkrankungen

In Berichten über intravenöse/intramuskuläre Anwendung von Naloxon: Hypotonie, Hypertonie, Herzrhythmusstörung (einschließlich ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern) und Lungenödem traten bei postoperativer Anwendung von Naloxon auf. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen traten postoperativ häufiger bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung auf oder bei Patienten, die andere Arzneimittel mit ähnlichen unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen erhielten.

Kinder und Jugendliche

Nyxoid ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren. Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Jugendlichen die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Angesichts der Indikation und des breiten therapeutischen Bereichs ist keine Überdosierung zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote,
ATC-Code: V03AB15

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Naloxon, ein halbsynthetisches Morphinderivat (N-Allyl-nor-oxymorphon), ist ein spezifischer Opioid-Antagonist, der kompetitiv an Opioid-Rezeptoren bindet. Er zeigt eine sehr hohe Affinität für Opioid-Rezeptoren und verdrängt dadurch sowohl Opioid-Agonisten als auch partielle Antagonisten. Naloxon hat keine der „agonistischen“ oder morphinähnlichen Eigenschaften anderer Opioid-Antagonisten. Wenn keine Opioide oder agonistische Wirkungen anderer Opioid-Antagonisten vorhanden sind, hat es praktisch keine pharmakologische Wirkung. Für Naloxon konnte kein Gewöhnungseffekt oder die Entwicklung einer körperlichen oder mentalen Abhängigkeit gezeigt werden.

Da die Wirkungsdauer einiger Opioid-Agonisten länger sein kann als die von Naloxon, könnten die Wirkungen des Opioid-Agonisten erneut auftreten, wenn die Wirkung von Naloxon nachlässt. Deswegen können weitere Dosen Naloxon erforderlich sein – allerdings ist die Notwendigkeit wiederholter Naloxon-Dosen von Menge, Art und Art der Anwendung des behandelten Opioid-Agonisten abhängig.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Naloxon wird bei intranasaler Anwendung sehr schnell resorbiert, was durch den sehr frühen Nachweis (bereits 1 Minute nach Anwendung) des Wirkstoffs im systemischen Kreislauf gesichert ist.

Eine Studie zur Untersuchung von intranasalem Naloxon in Dosierungen von 1, 2 und 4 mg (MR903-1501) zeigte, dass die mediane (Bereich) t_{max} bei intranasaler Anwendung von 1 mg Naloxon bei 15 (10,60) Minuten, von 2 mg bei 30 (8,60) Minuten und von 4 mg bei 15 (10,60) Minuten liegt. Man kann davon ausgehen, dass der Wirkungseintritt nach intranasaler Anwendung bei jedem Patienten bereits vor Erreichen der t_{max} erfolgt.

Die Werte für die Halbwertszeit bei intranasaler Anwendung waren länger als bei intramuskulärer Anwendung (intranasal 2 mg: 1,27 Stunden, i.m. 0,4 mg: 1,09 Stunden). Daraus lässt sich schließen, dass intranasal angewendetes Naloxon eine längere Wirkdauer hat als intramuskulär angewendetes Naloxon. Wenn die Wirkdauer des Opioid-Agonisten länger ist als die von intranasalem Naloxon, können die Wirkungen des Opioid-Agonisten erneut auftreten und eine zweite intranasale Anwendung von Naloxon erforderlich machen.

Eine Studie zeigte eine mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 47 % und eine mittlere Halbwertszeit von 1,4 Stunden nach intranasalen Dosen von 2 mg.

Biotransformation

Naloxon wird schnell in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Es unterliegt einer umfassenden Verstoffwechslung in der Leber, vor allem durch Glucuronid-Konjugation. Die wichtigsten Metaboliten sind Naloxon-3-glucuronid, 6-beta-naloxol und sein Glucuronid.

Elimination

Über die Ausscheidung von Naloxon nach intranasaler Anwendung liegen keine Daten vor, aber die Disposition von markiertem Naloxon nach intravenöser Anwendung wurde an gesunden Freiwilligen und opioidabhängigen Patienten untersucht. Nach einer intravenösen Dosis von 125 µg wurden bei gesunden Freiwilligen innerhalb von 6 Stunden 38 % der Dosis im Urin wiedergefunden, während es bei opioidabhängigen Patienten im gleichen Zeitraum nur 25 % der Dosis waren. Nach 72 Stunden wurden bei gesunden Freiwilligen 65 % der Dosis im Urin wiedergefunden, während es bei opioidabhängigen Patienten 68 % der Dosis waren.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität und Karzinogenität

Naloxon erwies sich im Ames-Test als nicht mutagen, war aber positiv im Maus-Lymphom-Test und klastogen *in vitro*, wobei Naloxon *in vivo* nicht klastogen ist. In einem 2-jährigen Tierversuch an Ratten und in einem 26-wöchigen Experiment an Tg-rasH2-Mäusen erwies sich Naloxon nach oraler Verabreichung als nicht karzinogen. Insgesamt deutet die Evidenz darauf hin, dass Naloxon, wenn überhaupt, nur ein minimales genotoxisches und karzinogenes Risiko für Menschen darstellt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Naloxon hatte keine Auswirkung auf die Fertilität und Reproduktion von Ratten oder auf die frühembryonale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen. In peri-postnatalen Studien an Ratten erhöhte Naloxon in hohen Dosen, die auch signifikante Toxizität bei der Mutter auslösten (z. B. Verlust von Körpergewicht, Krämpfe), die Sterblichkeit der Nachkommen direkt nach der Geburt. Naloxon hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung oder das Verhalten der überlebenden Nachkommen. Naloxon ist daher bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.)Natriumchlorid
Salzsäure
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Primärbehälter besteht aus einer Glas-Ampulle (Typ I Glas) mit silikonisiertem Chlorbutyl-Stopfen, die 0,1 ml Lösung enthält. Die Sekundärverpackung (Aktuator) besteht aus Polypropylen und Edelstahl.

Jede Packung enthält zwei Einzeldosis-Nasensprays.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Corporation Limited
Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge
CB4 0AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1238/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

BARD PHARMACEUTICALS LIMITED
UNIT 191, CAMBRIDGE SCIENCE PARK,
MILTON ROAD,
CAMBRIDGE, CB4 0GW,
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung von Nyxoid in jedem Mitgliedstaat Inhalt und Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Nyxoid auf den Markt gebracht wird, das relevante medizinische Fachpersonal, das Nyxoid verordnet und/oder abgibt, Folgendes erhält:

- Einen Leitfaden für medizinisches Fachpersonal mit Schulungsanweisungen
- Eine Informationskarte für Patienten und Betreuer
- Zugriff auf ein Video zur Anwendung von Nyxoid

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal sollte Folgendes beinhalten:

- Eine kurze Einführung zu Nyxoid
- Eine Liste der im Schulungsprogramm enthaltenen Lehrmaterialien
- Genaue Angaben dazu, welche Informationen bei der Schulung des Patienten/Betreuers weitergegeben werden müssen
 - Wie man bei einer bekannten oder vermuteten Opioid-Überdosierung vorgeht und wie man Nyxoid ordnungsgemäß anwendet
 - Wie das Auftreten und der Schweregrad der folgenden mit Nyxoid verbundenen Risiken minimiert werden kann: Wiederauftreten der Atemdepression, Auftreten von akuten Opioid-Entzugserscheinungen und mangelnde Wirksamkeit durch Medikationsfehler
- Hinweis, dass das medizinische Fachpersonal dem Patienten/Betreuer eine Informationskarte für Patienten zur Verfügung stellen muss. Weiterhin muss sichergestellt werden, dass die Patienten/Betreuer Zugriff zum Video haben (entweder über die Informationskarte für Patienten oder einen Speicherstick) und dazu aufgefordert werden, die im Umkarton des Arzneimittels enthaltene Kurzanleitung und Packungsbeilage zu lesen.

Die Informationskarte für Patienten sollte Folgendes beinhalten:

- Informationen zu Nyxoid und den Hinweis, dass es die Bereitstellung von lebensrettenden Sofortmaßnahmen nicht ersetzen kann
- Identifikation von Anzeichen einer vermuteten Opioid-Überdosierung, insbesondere Atemdepression und Informationen zum Kontrollieren der Atemwege und des Atmens
- Betonung der Notwendigkeit, sofort einen Notruf für den Rettungsdienst abzusetzen
- Anleitung zur Anwendung des Nasensprays zur korrekten Verabreichung von Nyxoid
- Anweisung, den Patienten in die stabile Seitenlage zu bringen und, falls erforderlich, in dieser Position eine zweite Dosis zu verabreichen
- Anweisung zur Versorgung und Überwachung des Patienten bis zum Eintreffen des Notarztes
- Ein Hinweis auf wichtige mögliche Risiken wie Opioid-Entzugserscheinungen und Wiederauftreten der Atemdepression
- Verweis auf die Kurzanleitung auf der Rückseite der Primärverpackung des Arzneimittels

Das Video sollte Folgendes beinhalten:

- Detaillierte Schritte zur Versorgung eines Patienten, die mit den Informationen in der Informationskarte für Patienten und der Packungsbeilage übereinstimmen
- Es sollte als verfügbar sein als
 - Link zum Online-Zugriff im Leitfaden für medizinisches Fachpersonal und in der Informationskarte für Patienten
 - Speicherstick, den medizinisches Fachpersonal zur Schulung verwenden kann, wenn kein Internetzugang vorhanden ist

- **<Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung>**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Die Wirksamkeit einer Nyxoid- (intranasales Naloxon) Verabreichung durch Laien bei der Behandlung einer Opioid-Überdosierung. (The Effectiveness of Nyxoid (intranasal naloxone) Administration by Lay People in Reversing Opioid Overdose.)	Q4 2022

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nyxoid 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
Naloxon

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Nasenspray-Behältnis gibt 1,8 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat) ab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2 Einzeldosisbehältnisse

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nasale Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Vor der Anwendung keinen Probestoß abgeben und nicht testen. Jedes Spray enthält nur eine Dosis.

Bei Überdosierung von Opioiden (wie Heroin)

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Mundipharma Corporation Limited
Cambridge Science Park
Milton Road, Cambridge, CB4 0AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1238/001

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nyxoid

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nyxoid 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
Naloxon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Mundipharma Corporation Limited

3. VERFALLDATUM

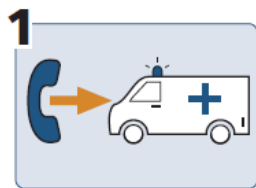
Verw. bis

4. Chargenbezeichnung

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

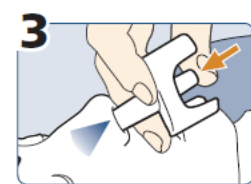
Einzeldosis Nasenspray bei Überdosierung von Opioiden (wie Heroin)
Vor der Anwendung nicht testen.



Rettungsdienst rufen.



Auf den Rücken legen. Kopf leicht zurückbeugen.



In ein Nasenloch sprühen.



In die stabile Seitenlage bringen.

5. Keine Besserung? Nach 2 bis 3 Minuten 2. Spray anwenden.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT AUF NASENSPRAY-BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nyxoid 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
Naloxon
Nasale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. Chargenbezeichnung

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,8 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Informationen für Anwender

Nyxoid 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis Naloxon

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nyxoid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nyxoid beachten?
3. Wie ist Nyxoid anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nyxoid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nyxoid und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Naloxon. Naloxon hebt vorübergehend die Wirkungen von Opioiden wie Heroin, Methadon, Fentanyl, Oxycodon, Buprenorphin und Morphin auf.

Nyxoid ist ein Nasenspray zur Notfallbehandlung bei Opioid-Überdosierung oder vermuteter Opioid-Überdosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren. Zu den Anzeichen einer Überdosierung gehören:

- Atembeschwerden
- Schwere Schläfrigkeit
- Keine Reaktion auf ein lautes Geräusch oder auf Berührung

Wenn bei Ihnen ein Risiko für eine Opioid-Überdosierung besteht, sollten Sie stets Nyxoid bei sich tragen. Nyxoid bewirkt nur für einen kurzen Zeitraum, dass sich die Wirkungen der Opioiden aufgehoben werden, während Sie auf den Notarzt warten. Es ersetzt nicht die Behandlung durch einen Notarzt. Nyxoid ist für die Anwendung durch entsprechend geschulte Personen bestimmt.

Sagen Sie Ihren Freunden und Ihrer Familie immer Bescheid, dass Sie Nyxoid bei sich tragen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nyxoid beachten?

Nyxoid darf nicht angewendet werden

wenn Sie allergisch gegen Naloxon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nyxoid wird Ihnen erst ausgehändigt, nachdem Sie oder Ihr Betreuer in der Anwendung unterwiesen wurden.

Es muss umgehend verabreicht werden und ist kein Ersatz für eine medizinische Notfallbehandlung.

- **Bei Verdacht auf eine Opioid-Überdosierung ist der Notarzt zu rufen.**

Die Anzeichen und Symptome einer Opioid-Überdosierung können nach Anwendung dieses Nasensprays erneut auftreten. Wenn dies der Fall ist, können Sie nach 2 bis 3 Minuten weitere Dosen mit einem neuen Nasenspray erhalten. Der Patient muss nachdem er dieses Arzneimittels erhalten hat engmaschig überwacht werden, bis der Notarzt eingetroffen ist.

Zustände, auf die Sie achten müssen

- Wenn Sie körperlich abhängig von Opioiden sind oder wenn Sie Opioide (z.B. Heroin, Methadon, Fentanyl, Oxycodon, Buprenorphin oder Morphin) in hohen Dosen erhalten haben. Es können mit diesem Arzneimittel starke Entzugserscheinungen auftreten (siehe weiter unten in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage unter „Symptome, auf die Sie achten müssen“).
- Wenn Sie Opioide zur Kontrolle von Schmerzen anwenden. Wenn Sie Nyxoid erhalten wird, können die Schmerzen sich verschlimmern.
- Wenn Sie Buprenorphin anwenden. Nyxoid kann Atemprobleme möglicherweise nicht vollständig beheben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn die Innenseite Ihrer Nase verletzt ist, da dies die Wirkung von Nyxoid beeinflussen könnte.

Kinder und Jugendliche

Nyxoid ist nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 14 Jahren bestimmt.

Nyxoid-Gabe kurz vor einer Geburt

Informieren Sie Ihre Hebamme oder Ihren Arzt, wenn Sie **Nyxoid** kurz vor oder während der **Wehen** erhalten haben.

Ihr Kind könnte ein **plötzliches Opioidentzugssyndrom** erleiden, das lebensbedrohlich sein kann, wenn es nicht behandelt wird.

Achten Sie bei Ihrem Kind während der ersten **24 Stunden** nach der Geburt auf folgende Symptome:

- Krampfanfälle (Anfälle)
- häufigeres Weinen als gewöhnlich
- erhöhte Reflexe

Anwendung von Nyxoid zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Aushändigung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Nyxoid während Ihrer Schwangerschaft erhalten oder während Sie stillen, muss Ihr Kind engmaschig überwacht werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Anwendung dieses Arzneimittels dürfen Sie mindestens 24 Stunden lang kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen oder andere körperlich oder mental anstrengende Aktivitäten ausführen, da die Wirkung der Opioide zurückkehren kann.

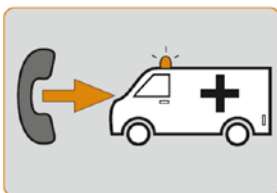
3. Wie ist Nyxoid anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie werden in der Anwendung von Nyxoid unterwiesen, bevor es Ihnen ausgehändigt wird. Im Folgenden finden Sie eine schrittweise Anleitung.

Anweisungen für die Anwendung von Nyxoid Nasenspray:

1. **Überprüfen Sie die Person auf Symptome und darauf, ob sie ansprechbar ist.**
 - **Prüfen Sie, ob die Person ansprechbar ist, um herauszufinden, ob sie bei Bewusstsein ist.**
Sie können den Namen der Person rufen, sanft ihre Schulter rütteln, laut in ihr Ohr sprechen, ihr Brustbein (Sternum) reiben oder ihr ins Ohr oder das Nagelbett kneifen.
 - **Überprüfen Sie die Atemwege und die Atmung.** Entfernen Sie alle Blockaden aus dem Mund und der Nase. Prüfen Sie die Atmung 10 Sekunden lang – bewegt sich der Brustkorb? Können Sie Atemgeräusche hören? Können Sie den Atem auf der Wange spüren?
 - **Überprüfen Sie auf Anzeichen einer Überdosierung,** wie z. B.: keine Reaktion auf Berührung oder Geräusche, langsame, ungleichmäßige Atmung oder keine Atmung, Schnarchen, nach Luft schnappen, blaue oder lila Fingernägel oder Lippen.
 - **Wenn eine Überdosierung vermutet wird, sollte Nyxoid gegeben werden.**
2. **Rufen Sie den Rettungsdienst.** Nyxoid ersetzt nicht die Behandlung durch den Notarzt.



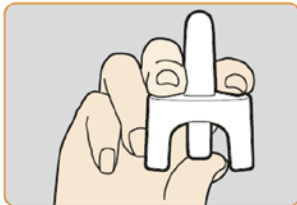
3. **Ziehen Sie die Folie auf der Rückseite der Blisterpackung von der Ecke her ab, um das Nasenspray herauszunehmen.** Legen Sie das Nasenspray griffbereit hin.



4. Stützen Sie den Nacken, und beugen Sie den Kopf leicht nach hinten. Entfernen Sie alles, was die Nase des Patienten blockiert.



5. Halten Sie die Düse des Nasensprays zwischen Mittel- und Zeigefinger und legen Sie Ihren Daumen auf den Kolben. **Geben Sie vor der Anwendung keinen Probestoß des Nyxoid-Nasensprays ab und testen Sie es nicht**, da es nur eine Dosis Naloxon enthält und nicht wiederverwendet werden kann.



6. Führen Sie die Düse vorsichtig in **ein Nasenloch** des Patienten ein. **Drücken Sie kräftig** auf den Kolben, **bis es klickt**, um die Dosis zu verabreichen. Nach der Verabreichung ziehen Sie die Düse aus dem Nasenloch.



7. Bringen Sie den Patienten in die **stabile Seitenlage**. Der Mund muss geöffnet sein und Richtung Boden zeigen. Bleiben Sie bei dem Patienten, bis der Notarzt eintrifft. Achten Sie darauf, ob sich Atmung, Wachheit und Ansprechen auf Geräusche und Berührung bessern.



8. Wenn es dem Patienten **nicht innerhalb von 2 bis 3 Minuten besser geht**, kann eine **zweite Dosis verabreicht werden**. Seien Sie sich bitte bewusst, dass der Patient aufwachen, aber darauf wieder das Bewusstsein verlieren kann und aufhören kann zu atmen. Wenn dies geschieht, kann eine zweite Dosis umgehend verabreicht werden. Wiederholen Sie die Schritte 3

bis 6 mit einem neuen Nyxoid-Nasenspray im anderen Nasenloch. Sie können dies tun, **während der Patient sich in der stabilen Seitenlage befindet.**

9. Wenn der Patient auf zwei Dosen nicht anspricht, können weitere Dosen verabreicht werden (falls vorhanden). Bleiben Sie bei dem Patienten und achten Sie weiterhin auf eine Verbesserung, bis der Notarzt eintrifft, der den Patienten weiterbehandeln wird.

Wenn der Patient nicht bei Bewusstsein ist und nicht normal atmet, sollten nach Möglichkeit zusätzliche lebensrettende Maßnahmen eingeleitet werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die unten angegebenen Nebenwirkungen können unter diesem Arzneimittel auftreten.

Symptome, auf die Sie achten müssen

Nyxoid kann **akute Entzugssymptome** hervorrufen, wenn der Patient opioidabhängig ist. Symptome können sein:

- Schneller Herzschlag, hoher Blutdruck
- Schmerzen im ganzen Körper und Magenkrämpfe
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Schweißausbruch, Fieber, Gänsehaut, Frieren oder Zittern
- Verhaltensänderungen, einschließlich gewalttätiges Verhalten, Nervosität, Angstzustände, Aufregungszustände, Ruhelosigkeit oder Reizbarkeit
- Schlechte Laune
- Erhöhte Hautempfindlichkeit
- Schlafprobleme

Akute Entzugssymptome treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen). **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Übelkeit

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwindel, Kopfschmerzen
- Schneller Herzschlag
- Hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck
- Unwohlsein (Erbrechen)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Tremor
- Langsamer Herzschlag
- Schwitzen
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Schnelle Atmung

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Allergische Reaktionen wie Schwellung von Gesicht, Mund, Lippen oder Rachen, allergischer Schock
- Lebensbedrohlicher, unregelmäßiger Herzschlag, Herzinfarkt
- Ansammlung von Flüssigkeit in der Lunge
- Hautprobleme wie Juckreiz, Hautausschlag, Rötung, Schwellung, stark schuppende oder sich abschälende Haut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nyxoid aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ bzw. "Verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nyxoid enthält

- Der Wirkstoff ist Naloxon. Jedes Nasenspray enthält 1,8 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat).
- Die anderen Bestandteile sind Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Wie Nyxoid aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel enthält Naloxon in 0,1 ml einer klaren, farblos bis blassgelben Lösung in einem vorbefüllten Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis.

Eine Faltschachtel Nyxoid enthält 2 Nasensprays, einzeln eingesiegelt in Blisterpackungen. Jedes Nasenspray enthält eine Einzeldosis Naloxon.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Mundipharma Corporation Limited
Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge
CB4 0AB

Vereinigtes Königreich

Hersteller:

Bard Pharmaceuticals Limited
Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge
CB4 0GW
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.