

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque pulvérisateur nasal délivre 1,8 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (pulvérisateur nasal)

Solution transparente, incolore à jaune

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Nyxoid est destiné à une administration immédiate en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins.

Nyxoid est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus.

Nyxoid ne se substitue pas aux soins d'urgence.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

*Adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus*

La dose recommandée est de 1,8 mg, administrée dans une narine (un pulvérisateur nasal).

Dans certains cas, des doses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose maximale appropriée de Nyxoid est spécifique à la situation. Si l'état du patient ne s'améliore pas, il est recommandé d'administrer une deuxième dose 2 à 3 minutes après. Si l'état du patient s'améliore à la première administration puis rechute encore en dépression respiratoire, il est recommandé d'administrer immédiatement une deuxième dose. Il convient d'administrer les doses supplémentaires (si disponible) dans l'autre narine et de surveiller l'état du patient jusqu'à l'arrivée des secours. Les services d'urgence peuvent administrer des doses supplémentaires selon les recommandations locales.

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Nyxoid chez les enfants de moins de 14 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie nasale.

Nyxoid doit être administré dès que possible pour éviter des lésions du système nerveux central ou le décès.

Nyxoid contient seulement une dose, il ne doit donc pas être amorcé ou testé avant son administration.

Des instructions détaillées sur l'utilisation de Nyxoid sont présentées dans la notice. Un guide d'initiation rapide est également imprimé sur le verso de chaque plaquette. En outre, une formation est mise à disposition via une vidéo ainsi qu'une carte d'information destinée au patient.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Informer les patients/usagers de la bonne utilisation de Nyxoid

Il est recommandé de délivrer Nyxoid après formation et évaluation de l'aptitude et de la capacité de la personne à administrer la naloxone dans les circonstances appropriées. Les patients ou toute autre personne qui pourrait être amenée à administrer Nyxoid doivent être formés à son utilisation appropriée et sur l'importance de prévenir les structures d'urgence.

Nyxoid ne se substitue pas aux soins médicaux d'urgence et peut être utilisé à la place d'une injection intraveineuse, quand un accès intraveineux n'est pas immédiatement disponible.

Nyxoid est destiné à être administré dans le cadre d'une intervention de réanimation, en cas de surdosage suspecté ou connu aux opioïdes, lorsque des opioïdes peuvent être incriminés, essentiellement dans un cadre non médical. Par conséquent, le prescripteur doit prendre les mesures nécessaires pour s'assurer que le patient et/ou toute autre personne qui pourrait être amenée à administrer Nyxoid comprennent parfaitement les indications et les instructions d'utilisation de Nyxoid.

Le prescripteur doit décrire les symptômes qui permettent un diagnostic présumé de dépression du système nerveux central (SNC)/dépression respiratoire, l'indication et les instructions d'utilisation au patient et/ou à la personne qui pourrait être amenée à administrer ce produit à un patient qui présente un surdosage connu ou suspecté aux opioïdes. Cela doit être réalisé conformément aux recommandations éducationnelles de Nyxoid.

#### Surveillance de la réponse du patient

Les patients qui répondent de façon satisfaisante à Nyxoid doivent être étroitement surveillés. La durée d'effet de certains opioïdes peut être supérieure à celle de la naloxone, ce qui pourrait entraîner une résurgence de la dépression respiratoire. Par conséquent, d'autres doses de naloxone peuvent être nécessaires.

#### Syndrome de sevrage aux opioïdes

L'administration de Nyxoid peut conduire à une réversion rapide de l'effet de l'opioïde, ce qui peut provoquer un syndrome de sevrage aigu (voir rubrique 4.8). Les patients qui reçoivent des opioïdes pour le traitement d'une douleur chronique peuvent ressentir une douleur et des symptômes de sevrage aux opioïdes lorsque Nyxoid est administré.

## Efficacité de la naloxone

La réversion de la dépression respiratoire induite par la buprénorphine peut être incomplète. Si une réponse incomplète survient, une ventilation assistée doit être mise en place.

L'absorption et l'efficacité intranasales de la naloxone peuvent être modifiées chez les patients ayant une muqueuse nasale lésée et des anomalies du septum.

## Population pédiatrique

Le sevrage en opioïdes peut être mortel chez les nouveau-nés s'il n'est pas détecté et correctement traité. Il peut inclure les signes et les symptômes suivants : convulsions, pleurs excessifs et réflexes hyperactifs.

## Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La naloxone induit une réponse pharmacologique due à l'interaction avec des opioïdes et des agonistes opioïdes. Lors de son administration chez des personnes dépendantes aux opioïdes, la naloxone peut provoquer un symptôme de sevrage aigu chez certains individus. Une hypertension, des arythmies cardiaques, un œdème pulmonaire et un arrêt cardiaque ont été décrits, le plus souvent lors d'une utilisation postopératoire de la naloxone (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'administration de Nyxoid peut diminuer les effets analgésiques des opioïdes utilisés pour soulager la douleur, en raison de ses propriétés antagonistes (voir rubrique 4.4).

Lors de l'administration de naloxone à des patients ayant reçu de la buprénorphine comme analgésique, il est possible de rétablir complètement l'analgésie. Cet effet serait dû à l'allure en arc de cercle de la courbe dose-réponse de la buprénorphine avec une analgésie décroissante dans le cas de fortes doses. Toutefois, la réversion de la dépression respiratoire provoquée par la buprénorphine est limitée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la naloxone chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction uniquement à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3). Dans l'espèce humaine, le risque potentiel n'est pas connu. L'utilisation de Nyxoid n'est pas recommandée au cours de la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme justifie un traitement par naloxone.

Chez la femme enceinte ayant été traitée par Nyxoid, le fœtus doit être surveillé pour détecter des signes de détresse.

Chez la femme enceinte dépendante aux opioïdes, l'administration de naloxone peut précipiter un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (voir rubrique 4.4).

### Allaitement

En l'absence de données sur l'excrétion de la naloxone dans le lait maternel, l'effet de la naloxone chez le nourrisson allaité n'a pas été établi. Cependant, la biodisponibilité de la naloxone par voie orale étant très faible, l'effet chez un nourrisson allaité est négligeable. La prudence est de rigueur

lorsque la naloxone est administrée à une mère allaitante, mais il n'est pas nécessaire d'arrêter l'allaitement. Les bébés allaités par une mère traités par Nyxoid doivent être étroitement surveillés afin de vérifier la sédation et l'irritabilité.

### Fertilité

Aucune donnée clinique sur les effets de la naloxone concernant la fertilité n'est disponible, cependant les données provenant des études chez le rat (voir rubrique 5.3) n'indiquent aucun effet.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les patients qui ont reçu de la naloxone pour inverser les effets des opioïdes doivent être avertis de ne pas conduire des véhicules et de ne pas utiliser des machines ou de ne pas entreprendre d'autres activités exigeant un effort physique ou mental pendant au moins 24 heures. En effet, les effets des opioïdes peuvent réapparaître.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'effet indésirable (EI) le plus fréquemment observé après administration de naloxone est la nausée (très fréquent). Un syndrome de sevrage aux opioïdes typique est attendu avec la naloxone. Il peut être induit par le sevrage brutal en opioïdes chez les personnes physiquement dépendantes.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés avec Nyxoid et/ou d'autres médicaments contenant de la naloxone au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par fréquence.

La fréquence des effets indésirables possiblement liés à la naloxone sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

---

#### *Affections du système immunitaire*

Très rare:           Hypersensibilité, choc anaphylactique

---

#### *Affections du système nerveux*

Fréquent            Sensation vertigineuse, céphalée

Peu fréquent       Tremblement

---

#### *Affections cardiaques*

Fréquent            Tachycardie

Peu fréquent       Arythmie, bradycardie

Très rare            Fibrillation cardiaque, arrêt cardiaque

---

### *Affections vasculaires*

Fréquent            Hypotension, hypertension

---

### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Peu fréquent        Hyperventilation

Très rare            Œdème pulmonaire

---

### *Affections gastro-intestinales*

Très fréquent        Nausées

Fréquent            Vomissements

Peu fréquent        Diarrhée, bouche sèche

---

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Peu fréquent        Hyperhidrose

Très rare            Érythème polymorphe

---

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Peu fréquent        Syndrome de sevrage (chez les patients dépendants aux opioïdes)

---

### Description de certains effets indésirables

#### *Syndrome de sevrage*

Des signes et symptômes d'un syndrome de sevrage comprennent agitation, irritabilité, hyperesthésie, nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales, contractures musculaires, dysphorie, insomnie, anxiété, hyperhidrose, chair de poule, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, bâillements, fièvre. Des changements comportementaux, notamment des comportements violents, une nervosité et une excitation, peuvent également être observés.

#### *Affections vasculaires*

Effets indésirables rapportés avec la naloxone par voies intraveineuse/intramusculaire : hypotension, hypertension, arythmie cardiaque (y compris tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire) et œdème pulmonaire sont apparus avec l'utilisation postopératoire de naloxone. Des effets indésirables cardiovasculaires sont survenus plus fréquemment chez les patients postopératoires présentant une maladie cardiovasculaire préexistante ou chez ceux recevant d'autres produits médicaux qui produisent des effets indésirables cardiovasculaires similaires.

## Population pédiatrique

Nyxoïd est indiqué chez les adolescents âgés de 14 ans et plus. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les adolescents soient les mêmes que chez les adultes.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## **4.9 Surdosage**

Étant donné l'indication et la marge thérapeutique large, un surdosage n'est pas attendu.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antidotes, Code ATC : V03AB15

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La naloxone, dérivé semi-synthétique morphinique (N-allyl-nor-oxymorphone), est un antagoniste spécifique des récepteurs opioïdes qui agit de façon compétitive au niveau des récepteurs opioïdes. Il a une très grande affinité pour les récepteurs opioïdes et par conséquent, déplace les agonistes et les antagonistes partiels opioïdes. La naloxone ne possède pas l'activité « agoniste » ou morphine-like qu'ont les autres antagonistes opioïdes. En l'absence d'opioïdes ou d'effets agonistes opioïdes des autres antagonistes, la naloxone ne présente aucune activité pharmacologique fondamentale. La survenue d'une tolérance ou d'une dépendance physique ou psychique n'a pas été montrée avec la naloxone.

Comme la durée d'action de certains agonistes opioïdes peut être plus longue que celle de la naloxone, les effets de l'agoniste opioïde peuvent réapparaître lorsque les effets de la naloxone disparaissent. Cela peut nécessiter des doses répétées de naloxone – bien que la nécessité de répéter les doses de naloxone dépend de la quantité, du type et de la voie d'administration de l'agoniste opioïde qui est traité.

## Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

L'administration intranasale de naloxone a démontré que la naloxone est rapidement absorbée, comme le montre l'apparition très précoce (dès 1 minute après l'administration) de la substance active dans la circulation sanguine.

Une étude évaluant la naloxone par voie intranasale à des doses de 1, 2, 4 mg (MR903 - 1501) montre que le  $t_{max}$  médian associé à l'administration intranasale de naloxone était de 15 (10-60) minutes pour des doses intranasales de 1 mg, de 30 (8-60) minutes pour des doses intranasales de 2 mg et de 15

(1060) minutes pour des doses intranasales de 4 mg. Le début d'action après administration intranasale peut être raisonnablement attendu pour chaque patient avant que le  $t_{max}$  ne soit atteint.

Le temps moyen pendant lequel des concentrations plasmatiques supérieures ou égales à la moitié de la  $C_{max}$  sont maintenues, est plus long avec la voie nasale comparativement à la voie intramusculaire (intranasal, 2 mg, 1.27h, intramusculaire, 0.4 mg 1.09h). Une durée d'action plus longue avec la voie intra-nasale est donc être anticipée. Si la durée d'action de l'agoniste opioïde dépasse celui de la naloxone par voie intranasale, les effets de l'agoniste opioïde peuvent réapparaître, nécessitant une deuxième administration de naloxone par voie intranasale.

Une étude a démontré une biodisponibilité absolue moyenne de 47 % et des demi-vies moyennes de 1,4 h pour des doses intranasales de 2 mg.

### Biotransformation

La naloxone est rapidement métabolisée par le foie et excrétée dans les urines. Elle subit un important métabolisme hépatique principalement par glucuroconjugaison. Les principaux métabolites sont la naloxone-3-glucuronide, le 6-bêta-naloxol et ses glucuronides.

### Élimination

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'excrétion de la naloxone après administration par voie intranasale, cependant, l'élimination de naloxone par administration intraveineuse a été étudiée chez des volontaires sains et des patients dépendants aux opioïdes. Après une dose intraveineuse de 125 µg, 38 % de la dose a été retrouvée dans les urines dans les 6 heures chez les volontaires sains contre 25 % de la dose chez les patients dépendants aux opioïdes dans le même laps de temps. Après une période de 72 heures, 65 % de la dose injectée a été retrouvée dans les urines chez les volontaires sains contre 68 % de la dose chez les patients dépendants aux opioïdes.

### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Génotoxicité et carcinogénicité

La naloxone n'était pas mutagène dans l'essai sur la mutation inverse bactérienne, mais était positif dans l'essai sur le lymphome chez la souris et s'est révélée clastogène *in vitro* ; cependant, la naloxone n'était pas clastogène *in vivo*. La naloxone n'était pas carcinogène après administration orale dans une étude de 2 ans chez le rat et dans une étude de 26 semaines chez les souris Tg-RasH2. Globalement, les éléments de preuve indiquent que la naloxone présente un risque minime, s'il en existe un, de génotoxicité et de carcinogénicité pour l'homme.

### Toxicité sur la reproduction et le développement

La naloxone n'a eu aucun effet sur la fertilité et la reproduction chez le rat ou sur le développement embryonnaire précoce du rat et du lapin. Dans les études péri-postnatalités chez le rat, la naloxone à des doses élevées a entraîné une augmentation de la mortalité des nouveau-nés dans la période postpartum immédiate et une toxicité maternelle significative (par ex. perte de masse corporelle, convulsions). La naloxone n'a pas affecté le développement ou le comportement des animaux survivants issus de ces portées. La naloxone n'est donc pas tératogène chez les rats ou les lapins.



## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Citrate trisodique dihydraté (E331)  
Chlorure de sodium  
Acide chlorhydrique (E507)  
Hydroxyde de sodium (E524)  
Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ne pas congeler.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Le récipient primaire comprend une ampoule en verre de type I contenant un bouchon en chlorobutyle siliconé contenant 0,1 ml de solution. L'emballage secondaire (actionneur) est composé de polypropylène et d'acier inoxydable.

Chaque boîte contient deux pulvérisateurs nasaux en récipient unidose.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited  
United Drug House Magna Drive  
Magna Business Park  
Citywest Road  
Dublin 24  
Irlande

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1238/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 10 novembre 2017

Date du dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Mundipharma DC B.V.  
Leusderend 16  
3832 RC Leusden  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à Article 107c(7), de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail Web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement de Nyxoid dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'entendre sur le contenu et le format du matériel pédagogique, comprenant les moyens de communication, les modes de distribution et tous les autres aspects du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à ce que, dans chaque État membre où Nyxoid est commercialisé, tous les professionnels de santé qui doivent prescrire et/ou fournir Nyxoid reçoivent :

- Un document de recommandations destiné aux professionnels de santé avec les instructions de formation à l'administration.

- La carte d'information du patient/soignant.
- Un accès à une vidéo sur la façon d'utiliser Nyxoid.

Le document de recommandations destiné aux professionnels de santé doit comprendre :

- Une brève introduction sur Nyxoid.
- Une liste du matériel pédagogique inclus dans le programme de formation.
- Le détail des informations à partager lors de la formation du patient/soignant.
  - comment prendre en charge un surdosage connu ou suspecté aux opioïdes et comment administrer correctement Nyxoid ;
  - comment réduire au minimum la survenue et la sévérité des risques associés à Nyxoid suivants : réapparition d'une dépression respiratoire, précipitation d'un syndrome aigu de sevrage aux opioïdes et absence d'efficacité en raison d'une erreur médicamenteuse.
- Les instructions pour les professionnels de santé : fournir au patient/soignant la carte d'information du patient, s'assurer que les patients/soignants auront accès à la vidéo (soit par la carte d'information du patient ou la clé USB) et les encourager à lire le guide d'initiation rapide (GIR) et la notice incluse dans le conditionnement primaire du médicament.

La carte d'information du patient doit comprendre :

- Des informations sur Nyxoid et le fait qu'il ne peut pas se substituer aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.
- L'identification des signes d'un surdosage présumé aux opioïdes, en particulier d'une dépression respiratoire, et des informations sur la façon de vérifier les voies respiratoires et la respiration.
- L'importance de la nécessité d'appeler les secours.
- Les informations sur le mode d'utilisation du pulvérisateur nasal pour administrer correctement Nyxoid.
- Les informations sur le positionnement du patient en position latérale de sécurité et l'administration de la deuxième dose, si nécessaire, dans cette position.
- Les informations sur la façon de prendre en charge et suivre le patient jusqu'à l'arrivée des secours.
- Une sensibilisation aux risques potentiels importants comme le syndrome de sevrage aux opioïdes et la réapparition d'une dépression respiratoire.
- Le renvoi au guide d'initiation rapide au dos du conditionnement primaire du produit.

La vidéo doit comprendre :

- Les étapes détaillant la prise en charge d'un patient qui soient harmonisées avec les informations fournies sur la carte d'information du patient et la notice.

- Elle doit être disponible *via* :
  - Un lien vers un accès en ligne fourni dans le document de recommandations destiné aux professionnels de santé et la carte d'information du patient.
  - Une Clé USB à utiliser par les professionnels de santé pour se former, si un accès Internet n'est pas disponible.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation.**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : L'efficacité de l'administration de Nyxoid (naloxone intranasale) par des non professionnels de santé sur à inverser un surdosage aux opioïdes.	T4 2024

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose  
naloxone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque pulvérisateur nasal délivre 1,8 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : citrate trisodique dihydraté (E331), chlorure de sodium, acide chlorhydrique (E507), hydroxyde de sodium (E524), eau purifiée.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose

2 récipients unidoses

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie nasale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas amorcer ou tester le pulvérisateur avant de l'utiliser. Chaque pulvérisateur contient une seule dose.

Pour surdosage aux opioïdes (comme l'héroïne)

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas congeler.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited  
United Drug House Magna Drive  
Magna Business Park  
Citywest Road  
Dublin 24  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N°:EU/1/17/1238/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nyxoid

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose  
naloxone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

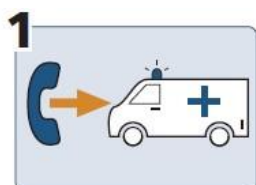
EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Pulvérisateur nasal en dose unitaire pour surdosage aux opioïdes (comme l'héroïne)  
Ne pas tester avant utilisation



Appeler une ambulance



Allonger la personne. Lui incliner la tête vers l'arrière.



Pulvériser dans une narine.



Placer la personne en position latérale de sécurité.

En absence d'amélioration : Après 2 à 3 min, utiliser le 2<sup>e</sup> pulvérisateur.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES ÉTIQUETTE DU  
PULVERISATEUR/DISPOSITIF NASAL**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose naloxone  
Voie nasale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION Voie nasale**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1,8 mg

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Informations de l'utilisateur

### Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose naloxone

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère).
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale
3. Comment Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale doit-il être administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale et dans quels cas est-il utilisé**

Ce médicament contient la substance active naloxone. La naloxone inverse temporairement les effets des opioïdes comme l'héroïne, la méthadone, le fentanyl, l'oxycodone, la buprénorphine et la morphine.

Le Nyxoid est indiqué dans le traitement d'urgence du surdosage aux opioïdes, connus ou suspectés, chez les adultes et adolescents âgés de plus de 14 ans. Les signes du surdosage incluent :

- Des problèmes respiratoires,
- Une somnolence importante,
- L'absence de réponse à un bruit fort ou au toucher.

**Si vous êtes une personne à risque de surdosage en opioïdes, vous devriez toujours avoir votre Nyxoid avec vous.** Nyxoid a un effet de courte durée, inversant les effets des opioïdes seulement pendant le temps que vous attendez les services de secours. Il ne s'agit pas d'un substitut aux soins médicaux d'urgence. Nyxoid est destiné à être utilisé par des personnes formées.

Informez toujours vos amis et votre famille que vous avez du Nyxoid sur vous.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale**

##### **N'utilisez jamais Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale**

Si vous êtes allergique à la naloxone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale vous sera délivré uniquement après que vous ou la personne pouvant prendre soin de vous avez reçu les explications sur son utilisation.

Il doit être administré immédiatement et ne remplace pas les soins médicaux d'urgence.

- **Les secours doivent être contactés si un surdosage aux opioïdes est suspecté.**

Les signes et symptômes d'un surdosage aux opioïdes peuvent réapparaître après l'administration du spray nasal. Le cas échéant, des doses supplémentaires peuvent être administrées 2 à 3 minutes après la première administration en utilisant un nouveau pulvérisateur. Après avoir reçu ce médicament, le patient doit être étroitement surveillé jusqu'à l'arrivée des secours.

### **Situations à surveiller**

- Si vous êtes physiquement dépendant aux opioïdes ou si vous avez reçu des doses élevées d'opioïdes (par exemple de l'héroïne, de la méthadone, du fentanyl, de l'oxycodone, de la buprénorphine ou de la morphine). Vous pouvez avoir des symptômes de sevrage importants avec ce médicament (voir la rubrique 4 plus loin dans cette notice, dans la partie « Situations à surveiller »).
- Si vous prenez des opioïdes pour contrôler une douleur. La douleur pourrait augmenter lors de l'administration de Nyxoid.
- Si vous utilisez de la buprénorphine. Nyxoid peut ne pas complètement inverser la dépression respiratoire.

**Informez votre médecin** si vous avez des lésions à l'intérieur de votre nez car cela pourrait affecter le fonctionnement de Nyxoid.

### **Enfants et adolescents**

Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 14 ans.

### **Administration de Nyxoid peu avant un accouchement**

**Informez votre sage-femme ou votre médecin** si vous avez **reçu Nyxoid** peu avant ou pendant **l'accouchement**.

Votre nouveau-né pourrait présenter un **syndrome de sevrage aux opioïdes brutal**, ce qui pourrait mettre sa vie en danger s'il n'est pas traité.

Surveillez les symptômes suivants chez votre bébé dans les premières **24 heures** après sa naissance :

- convulsions (crises)
- augmentation des pleurs
- réflexes accrus.

### **Autres médicaments et Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

Si Nyxoid vous est donné alors que vous êtes enceinte ou allaitez, votre bébé doit être étroitement surveillé.



## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après avoir pris ce médicament, vous ne devez pas conduire d'automobiles, de machines ou entreprendre toute autre activité demandant une attention particulière ou une aptitude physique spécifique pendant au moins 24 heures, car les effets des opioïdes peuvent réapparaître.

### Nyxoid contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

### 3. Comment Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale doit-il être administré

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) en cas de doute.

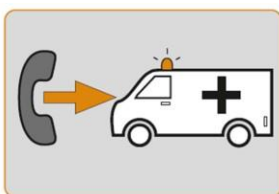
Une formation sur la façon d'utiliser Nyxoid sera dispensée avant de vous le distribuer. Voici ci-dessous un guide étape par étape.

#### Instructions pour un bon usage de Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale

##### 1. Vérifiez les symptômes et la réponse.

- **Vérifiez la présence d'une réponse afin de déterminer si la personne est consciente.** Vous pouvez crier son nom, secouer doucement ses épaules, parler fortement dans ses oreilles, frotter sa poitrine (son sternum), pincer ses oreilles ou ses ongles.
- **Vérifiez les voies aériennes et la respiration.** Libérez la bouche et le nez de toute obstruction. Vérifiez la respiration pendant 10 secondes, la poitrine bouge-t-elle ? Pouvez-vous entendre des bruits de respiration ? Pouvez-vous sentir le souffle sur la joue ?
- **Vérifiez la présence de signes de surdosage**, comme : aucune réaction au toucher ou au bruit, respiration lente et irrégulière ou absence de respiration, ronflement, halètement, déglutition, ongles ou lèvres bleus ou violets.
- **Si un surdosage est suspecté, il faut administrer Nyxoid.**

##### 2. Appelez une ambulance. Nyxoid ne se substitue pas aux soins médicaux d'urgence.



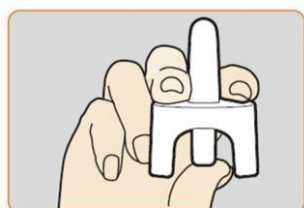
##### 3. Tirez sur le coin au dos de la plaquette pour retirer le pulvérisateur nasal de l'emballage. Placez le pulvérisateur nasal à portée de main.



4. Allongez le patient sur le dos. Soutenez sa nuque et inclinez sa tête en arrière. Dégagez tout ce qui pourrait obstruer le nez.



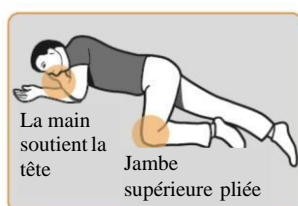
5. Tenez le pulvérisateur nasal avec votre pouce positionné sur le bas du piston et l'index et le majeur sur les deux côtés de l'embout. **N'amorcez pas ou ne testez pas Nyxoid avant de l'utiliser** car il ne contient qu'une seule dose de naloxone et ne peut pas être réutilisé.



6. Insérez doucement l'embout du dispositif dans **une narine**. **Appuyez fermement** sur le piston **jusqu'à obtention du clic** pour administrer la dose. Retirez l'embout de la narine après avoir administré la dose.



7. Placez ensuite le patient en **position latérale de sécurité** sur le côté avec la bouche ouverte orientée vers le sol et restez avec le patient jusqu'à ce que les secours arrivent. Soyez attentif à toute amélioration au niveau de la respiration du patient, de sa vigilance et de sa réaction au bruit et au toucher.



8. Si l'état du patient **ne s'améliore pas** dans les **2 à 3 minutes**, une **deuxième dose peut être administrée**. Soyez vigilant, même si le patient se réveille, il peut de nouveau être inconscient et cesser de respirer. Si cela se produit, une deuxième dose peut être immédiatement administrée. Cela peut être réalisé **alors que le patient est en position latérale de sécurité**.
9. Si le patient ne répond pas aux deux doses, d'autres doses peuvent être administrées (si disponible). Restez avec le patient et continuez à le surveiller afin de détecter une amélioration jusqu'à l'arrivée des secours qui lui administreront un autre traitement.

Chez les patients inconscients ou qui ne respirent pas normalement, d'autres gestes pouvant leur sauver la vie doivent être effectués si possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin ou pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables ci-dessous sont susceptibles de survenir avec ce médicament.

##### Situations à surveiller

Nyxoïd peut provoquer des **symptômes de sevrage aigu** si le patient est dépendant aux opioïdes. Les symptômes peuvent notamment être : le syndrome de sevrage comporte, impatiences, irritabilité, hyperesthésie (augmentation de la sensibilité de la peau), nausées (malaise), vomissements, douleur gastro-intestinale (crampes d'estomac), spasmes musculaires (contractions soudaines de vos muscles, courbatures), dysphorie (mauvaise humeur ou sensation d'humeur inconfortable), insomnie (difficulté à dormir), anxiété, hyperhidrose (sudation excessive), horripilation (chair de poule, frissonnements, tremblements), tachycardie (fréquence cardiaque rapide), pression artérielle augmentée, bâillements, pyrexie (fièvre). Des modifications comportementales, notamment, comportement violent, nervosité et excitation, peuvent également être observées.

Les symptômes de sevrage aigu surviennent peu fréquemment (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100).

**Informez votre médecin** si vous ressentez un de ces symptômes.

Les effets indésirables très fréquents (peuvent concerner plus de 1 patient sur 10) sont :

- Sensation de malaise (nausées)

Les effets indésirables fréquents (peuvent concerner entre 1 et 10 patients sur 100)

- Sensation de vertige, céphalées
- Fréquence cardiaque rapide
- Tension artérielle élevée, tension artérielle faible
- Malaise (vomissements)

Les effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner entre 1 et 10 patients sur 1 000) sont :

- Tremblement
- Fréquence cardiaque lente
- Sudation
- Rythme cardiaque irrégulier
- Diarrhée
- Sécheresse de la bouche
- Respiration rapide

Très rare : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- Des réactions allergiques comme un gonflement du visage, de la bouche, des lèvres ou de la gorge, choc allergique
- Rythme cardiaque irrégulier potentiellement mortel, crise cardiaque
- Accumulation de liquide dans les poumons
- Problèmes de peau comme démangeaison, éruption cutanée, rougeur, gonflement, desquamation sévère de la peau.

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage, sur la plaquette et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale**

- La substance active est la naloxone. Chaque pulvérisateur nasal contient 1,8 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).
- Les autres composants sont le citrate trisodique dihydraté (E331), le chlorure de sodium, l'acide chlorhydrique (E507), l'hydroxyde de sodium (E524) et l'eau purifiée (voir « Nyxoid contient du sodium » dans la rubrique 2).

#### **Qu'est-ce que Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament contient de la naloxone sous la forme d'une solution transparente, incolore à jaune pâle dans un pulvérisateur nasal prérempli, solution en récipient unidose (pulvérisateur nasal, solution).

Ce médicament est conditionné dans une boîte contenant 2 pulvérisateurs nasaux individuellement emballés dans des plaquettes thermoformées. Chaque pulvérisateur contient une dose unique de naloxone.

#### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited  
United Drug House Magna Drive  
Magna Business Park  
Citywest Road  
Dublin 24  
Irlande

**Fabricant**

Mundipharma DC B.V.  
Leusderend 16  
3832 RC Leusden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Mundipharma BV  
+32 (0) 2 358 54 68  
[info@mundipharma.be](mailto:info@mundipharma.be)

**България**

ТП „Мундифарма медикъл ООД“  
Тел.: + 359 2 962 13 56  
e-mail: [mundipharma@mundipharma.bg](mailto:mundipharma@mundipharma.bg)

**Česká republika**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,  
organizační složka  
Tel: + 420 222 318 221  
E-Mail: [office@mundipharma.cz](mailto:office@mundipharma.cz)

**Danmark**

Mundipharma A/S  
Tlf. 45 17 48 00  
[nordics@mundipharma.dk](mailto:nordics@mundipharma.dk)

**Deutschland**

Mundipharma GmbH  
Gebührenfreie Info-Line: +49 69 506029-000  
[info@mundipharma.de](mailto:info@mundipharma.de)

**Eesti**

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited  
L-Irlanda  
Tel +353 1 206 3800

**Ελλάδα**

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited  
Ιρλανδία  
Tel +353 1 206 3800

**España**

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 91 3821870  
[infomed@mundipharma.es](mailto:infomed@mundipharma.es)

**Lietuva**

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited  
Airija  
Tel: +353 1 206 3800

**Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma BV  
+32 (0) 2 358 54 68  
[info@mundipharma.be](mailto:info@mundipharma.be)

**Magyarország**

Medis Hungary Kft  
Tel: +36 23 801 028  
[info@medis.hu](mailto:info@medis.hu)

**Malta**

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited  
L-Irlanda  
Tel +353 1 206 3800

**Nederland**

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 (0)33 450 82 70  
[info@mundipharma.nl](mailto:info@mundipharma.nl)

**Norge**

Mundipharma AS  
Tlf: + 47 67 51 89 00  
[nordics@mundipharma.dk](mailto:nordics@mundipharma.dk)

**Österreich**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 523 25 05-0  
[info@mundipharma.at](mailto:info@mundipharma.at)

**Polska**

Mundipharma Polska Sp. z o.o.  
Tel: + (48 22) 866 87 12  
[biuro@mundipharma.pl](mailto:biuro@mundipharma.pl)

**France**

Mundipharma SAS  
+33 1 40 65 29 29  
[infomed@mundipharma.fr](mailto:infomed@mundipharma.fr)

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: + 385 (0) 1 230 34 46  
[info@medisadria.hr](mailto:info@medisadria.hr)

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Tel +353 1 206 3800

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tlf: + 354 540 8000  
[icepharma@icepharma.is](mailto:icepharma@icepharma.is)

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals Srl  
Tel: +39 02 3182881  
[infomedica@mundipharma.it](mailto:infomedica@mundipharma.it)

**Κύπρος**

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ.: +357 22 815656  
[info@mundipharma.com.cy](mailto:info@mundipharma.com.cy)

**Latvija**

SIA Inovatīvo biomedicīnas tehnoloģiju institūts  
Tel: + 37167800810  
[anita@ibti.lv](mailto:anita@ibti.lv)

**Portugal**

Mundipharma Farmacêutica Lda  
Tel: +351 21 901 31 62  
[med.info@mundipharma.pt](mailto:med.info@mundipharma.pt)

**România**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Austria  
Tel: +40751 121 222  
[office@mundipharma.ro](mailto:office@mundipharma.ro)

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: +386 158969 00  
[info@medis.si](mailto:info@medis.si)

**Slovenská republika**

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.  
Tel: + 4212 6381 1611  
[mundipharma@mundipharma.sk](mailto:mundipharma@mundipharma.sk)

**Suomi/Finland**

Mundipharma Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 8520 2065  
[nordics@mundipharma.dk](mailto:nordics@mundipharma.dk)

**Sverige**

Mundipharma AB  
Tel: + 46 (0)31 773 75 30  
[nordics@mundipharma.dk](mailto:nordics@mundipharma.dk)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Tel: +353 1 206 3800

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>