

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rizmoic 200 микрограма филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 микрограма налдемедин (naldemedine) (като тозилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Кръгла, с диаметър приблизително 6,5 mm жълта таблетка с вдлъбнато релефно означение „222“ и логото на Shionogi от едната страна и „0.2“ от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Rizmoic е показан за лечение на индуциран от опиоиди запек (ИОЗ) при възрастни пациенти, които са лекувани преди това с лаксатив.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза налдемедин е 200 микрограма (една таблетка) дневно.

Rizmoic може да се използва със или без лаксатив(и). Може да се приема по всяко време на деня, но се препоръчва да се приема по едно и също време всеки ден.

Не се изисква промяна на схемата на прилаганите аналгетици преди започване на Rizmoic.

Rizmoic трябва да се спре, ако бъде спряно лечението с опиоидни аналгетици.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

Не се налага корекция на дозата при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Поради ограничения терапевтичен опит при пациенти на възраст 75 години и по-възрастни, терапията с налдемедин трябва да се започне предпазливо при тази възрастова група.

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Поради ограничения терапевтичен опит пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане трябва да бъдат клинично наблюдавани, когато започват терапия с налдемедин.

##### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане.

Не се препоръчва употребата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Опиоидни аналгетици

Има ограничен опит при пациенти, лекувани с опиоиден(ни) аналгетик(ци) в дневни дози по-големи от еквивалентната на 400 mg морфин. Липсва опит при пациенти, лекувани за запек, индуциран от частични опиоидни мю-агонисти (напр. бупренорфин).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на налдемедин при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Rizmoic трябва да се приема веднъж дневно, със или без храна (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с известна или подозирана стомашно-чревна обструкция или перфорация или пациенти с повишен риск от рекурентна обструкция, поради възможността за стомашно-чревна перфорация (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Стомашно-чревна перфорация

При постмаркетингови условия се съобщават случаи на стомашно-чревна перфорация, включително с летален изход, когато налдемедин се използва при пациенти с повишен риск от стомашно-чревна (СЧ) перфорация (напр. дивертикулна болест и подлежащи злокачествени заболявания на стомашно-чревния тракт или перитонеални метастази).

Налдемедин не трябва да се използва при пациенти с известна или подозирана СЧ обструкция или при пациенти с повишен риск от рецидивираща обструкция поради потенциал за развитие на СЧ перфорация (вж. точка 4.3). Трябва да се подхожда с повишено внимание при употребата на налдемедин при пациенти с всякакви заболявания, които могат да доведат до нарушаване на целостта на стената на стомашно-чревния тракт (напр. пептична язвена болест, синдром на Ogilvie, раково заболяване на СЧ тракт, болест на Crohn). Трябва да се вземе предвид общото съотношение полза/риск за всеки пациент. Пациентите трябва да се наблюдават за развитието на тежка, персистираща или влошаваща се коремна болка. Ако има подозрения за обструкция или перфорация, налдемедин трябва да бъде спряен (вж. точка 4.3).

#### Нежелани реакции, свързани със стомашно-чревния тракт

Нежелани реакции, свързани с корема (напр. коремна болка, повръщане и диария), се съобщават при употребата на Rizmoic. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за тежки, персистиращи или влошаващи се симптоми на своя лекар. При случаи на тежка диария или коремна болка пациентът трябва да се наблюдава и да се лекува за дехидратация, като се прилага рехидратация и подходящо лечение според случая (вж. точка 4.8).

#### Синдром на опиоидно отнемане

Синдромът на опиоидно отнемане представлява съвкупност от три или повече от следните признаци или симптоми: дисфорично настроение, гадене или повръщане, мускулни болки, лакримация или ринорея, разширение на зениците или пилоерекция, или изпотяване, диария, прозяване, повишена температура, или безсъние. Синдромът на опиоидно отнемане обикновено се развива от минути до няколко дни след приложение на опиоиден антагонист. Трябва да се подхожда с внимание при синдром на опиоидно отнемане. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат приема на налдемедин и да се свържат със своя лекар при поява на синдром на опиоидно отнемане. Случаи на възможен синдром на опиоидно отнемане се съобщават в клиничната програма на налдемедин (вж. точка 4.8).

Пациенти с нарушения на кръвно-мозъчната бариера (напр. първични злокачествени заболявания на мозъка, метастази в централната нервна система (ЦНС) или други възпалителни заболявания, активна множествена склероза и напреднала болест на Alzheimer) могат да са с повишен риск от синдром на опиоидно отнемане или понижена аналгезия. При тези пациенти трябва да се вземе предвид общото съотношение полза-риск за налдемедин и внимателно да се наблюдава за симптоми на опиоидно отнемане.

#### Пациенти със сърдечно-съдови заболявания

Налдемедин не е проучван в програмата за клинични изпитвания при пациенти с анамнеза за скорошен миокарден инфаркт, инсулт или преходна исхемична атака в рамките на 3 месеца от скрининга. Тези пациенти трябва да бъдат клинично наблюдавани, докато приемат Rizmoic. Проучване на QTc с налдемедин, проведено при здрави доброволци, не показва удължение на QT интервала. Пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване не са изключени от програмата за клинични изпитвания с налдемедин, като индексът на телесното тегло (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  и медицинската анамнеза за хипертония и/или дислипидемия са най-често съобщаваните рискови фактори.

#### Тежка степен на чернодробно увреждане

Налдемедин не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Употребата на налдемедин не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.2).

#### Съпътстваща употреба със силни инхибитори и индуктори на CYP3A

Съпътстващата употреба на налдемедин със силни инхибитори на CYP3A (напр. сок от грейпфрут, итраконазол, кетоназол, ритонавир, индинавир, саквинавир, телитромицин и кларитромицин) води до увеличаване на експозицията на налдемедин и може да повиши риска от нежелани реакции. Съпътстващата употреба със силни инхибитори на CYP3A трябва да се избягва.

Съпътстващата употреба на налдемедин със силни индуктори на CYP3A (напр. жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) води до намаляване на експозицията на налдемедин и може да намали ефикасността му. Съпътстваща употреба със силни индуктори на CYP3A не се препоръчва (вж. точка 4.5). Съпътстващата употреба на налдемедин с умерени индуктори на CYP3A (напр. ефавиренц) не е установена и трябва да се използва внимателно (вж. точка 4.5).

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху налдемедин

Налдемедин се метаболизира предимно от CYP3A с известен принос от UGT1A3 и е субстрат на P-гликопротеин (P-gp) (вж. точка 5.2).

#### *Взаимодействия с инхибитори на CYP3A*

Итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, повишава експозицията на налдемедин 2,9 пъти, което може да доведе до повишен риск от нежелани реакции.

Съпътстващата употреба със силни инхибитори на CYP3A като сок от грейпфрут, итраконазол, кетоназол, ритонавир, индинавир, саквинавир, телитромицин и кларитромицин трябва да се избягва. Ако употребата със силни инхибитори на CYP3A е неизбежна, наблюдавайте за нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Съпътстващата употреба с умерени инхибитори на CYP3A като флуконазол може да повиши плазмената концентрация на налдемедин. Ако се използва с умерени инхибитори на CYP3A, наблюдавайте за нежелани реакции.

Няма риск от взаимодействие при съпътстващата употреба със слаби инхибитори на CYP3A.

#### *Взаимодействие със силни и умерени индуктори на CYP3A*

Рифампицин, силен индуктор на CYP3A, значително понижава експозицията на налдемедин с 83%.

Съпътстващата употреба със силни индуктори на CYP3A като жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин не се препоръчва.

Съпътстващата употреба на налдемедин с умерени индуктори (напр. ефавиренц) не е установена и пациентите трябва да се наблюдават (вж. точка 4.4).

#### *Взаимодействие със силни инхибитори на P-gp*

Съпътстващата употреба с инхибитори на P-gp като циклоспорин може да повиши плазмените концентрации на налдемедин. Ако налдемедин се използва със силни инхибитори на P-gp, наблюдавайте за нежелани реакции.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват данни от употребата на налдемедин при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на налдемедин по време на бременност може да предизвика опиоидно отнемане при плода поради неговата все още незряла кръвно-мозъчна бариера.

Налдемедин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с налдемедин.

#### Кърмене

Не е известно дали налдемедин/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните данни при плъхове показват екскреция на налдемедин в млякото (вж. точка 5.3).

При терапевтични дози повечето опиоиди (напр. морфин, меперидин, метадон) се екскретират в минимални количества в кърмата. Има теоретична възможност налдемедин да предизвика опиоидно отнемане при новороденото кърмаче, чиято майка приема агонист на опиоидните рецептори.

Не може да се изключи риск за кърмачето.

Налдемедин не трябва да се използва по време на кърмене.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на налдемедин върху фертилитета при хора. Установено е, че налдемедин няма клинично значими нежелани ефекти върху фертилитета или репродуктивната функция на мъжките и женските плъхове (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Налдемедин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ, са коремна болка (7,8%), диария (5,9%), гадене (3,6%) и повръщане (1,1%). По-голямата част от тези стомашно-чревни нежелани реакции са леки до умерени по своята тежест и отшумяват без спиране на лечението с налдемедин. Един сериозен случай на коремна болка и един сериозен случай на гадене се съобщават при пациенти с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти с раково заболяване и с ИОЗ са диария (24,5%) и коремна болка (3,9%). По-голямата част от тези стомашно-чревни нежелани

реакции са леки до умерени по своята тежест и отшумяват с лечението. Два сериозни случая на диария се съобщават при пациенти с раково заболяване и с ИОЗ.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции с налдемедин 200 микрограма таблетки при пациенти с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ, и при пациенти с раково заболяване и с ИОЗ, съобщавани при клиничните проучвания, са представени в таблиците в съответствие със Системо-органната класификация по MedDRA. Категориите по честота са определени според следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляващата им сериозност.

**Таблица 1. Нежелани реакции, представени по системо-органен клас и честота, при пациенти с хронична болка, несвързана с раково заболяване, и индуциран от опиоиди запек**

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност <sup>a</sup>	
Стомашно-чревни нарушения	Диария Коремна болка <sup>b</sup> Гадене Повръщане			Стомашно-чревна перфорация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Синдром на опиоидно отнемане		

<sup>a</sup> Има едно съобщение за сериозна реакция на свръхчувствителност при клиничните проучвания с налдемедин. Пациентът се е възстановил след като е прекратил участието си в проучването.

<sup>b</sup> Предпочитани термини по MedDRA: „коремна болка“, „болка в горната част на корема“, „болка в долната част на корема“ и „коремна дискомфорт“

**Таблица 2. Нежелани реакции, представени по системо-органен клас и честота, при пациенти с раково заболяване и индуциран от опиоиди запек**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Коремна болка <sup>a</sup>		Стомашно-чревна перфорация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Синдром на опиоидно отнемане	

<sup>a</sup> Предпочитани термини по MedDRA: „коремна болка“, „болка в горната част на корема“, „болка в долната част на корема“ и „коремна дискомфорт“

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Синдром на опиоидно отнемане*

Възможно опиоидно отнемане, дефинирано като най-малко три нежелани реакции, които са потенциално свързани с опиоидно отнемане, проявяват се в същия ден и не са свързани изключително със стомашно-чревната система, възниква при 0,8% (9/1163) от пациентите с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ, приемащи налдемедин, в сравнение с 0,2% (2/1165) от пациентите, приемащи плацебо, независимо от поддържащото опиоидно лечение, и при 0,6% (1/155) от пациентите с раково заболяване и с ИОЗ, приемащи налдемедин 200 микрограма, в сравнение с 0% (0/152) от пациентите, приемащи плацебо. Симптомите включват, но не се ограничават до хиперхидроза, студени тръпки, повишена лакримация, горещи вълни/зачервяване, пирексия, кихане, усещане на студ, коремна болка, диария, гадене, повръщане, артралгия, миалгия и тахикардия (вж. точка 4.4).

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Коремна болка, диария, гадене и повръщане са най-често съобщаваните нежелани реакции в клинични проучвания при пациентите с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ, и при пациентите с раково заболяване и с ИОЗ. По-голямата част от тези стомашно-чревни нежелани реакции са леки до умерени по своята тежест и отшумяват с лечението. Процентът на прекъсване поради стомашно-чревни нежелани събития, възникнали при лечението с налдемедин 200 микрограма, в сравнение с плацебо е съответно 3,2% и 1% при пациенти с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ, и съответно 4,5% и 0% при пациенти с раково заболяване и с ИОЗ.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

### Здрави доброволци

Единична доза налдемедин до 100 mg и многократни дози до 30 mg/ден за 10 дни са прилагани на здрави доброволци в клинични проучвания. Наблюдавани са зависими от дозата повишения на свързаните със стомашно-чревния тракт нежелани реакции, включително коремна болка, диария и гадене. Те са леки или умерени по своята тежест и отшумяват.

### Пациенти с ИОЗ

Единична доза налдемедин (0,01 mg до 3 mg) и многократни дози по 0,4 mg/ден са прилагани при пациенти с ИОЗ в клинични проучвания. Един пациент, приел единична доза налдемедин от 1 mg, получава тежък синдром на лекарствено отнемане, включително гадене и стомашни крампи и са му приложени езомепразол и ондансетрон против гадене и мидазолам хидрохлорид против стомашни крампи. Симптомите отшумяват. В клинични проучвания пациенти с ИОЗ, на които се прилагат 0,4 mg/ден (два пъти препоръчителната доза) в продължение на 4 седмици, имат повишена честота на свързани със стомашно-чревния тракт нежелани лекарствени реакции, включително диария и коремна болка, често в рамките на 1-2 дни след първоначалното приложение.

### Лечение

Няма специфичен антидот за налдемедин. Налдемедин не се отстранява от организма при хемодиализа. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за потенциални признаци и симптоми на синдрома на опиоидно отнемане (вж. точка 4.4) и да им се осигурят подходящи поддържащи грижи.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства против запек, периферни антагонисти на опиоидните рецептори, АТС код: А06 АН05.

#### Механизъм на действие

Налдемедин е антагонист на опиоидите, свързващ се с опиоидните  $\mu$ ,  $\delta$  и  $\kappa$  рецептори. Налдемедин действа като антагонист на периферните  $\mu$ -опиоидни рецептори в тъкани като тези на стомашно-чревния тракт, като по този начин намалява ефектите на опиоидите да предизвикват констипация, без да повлиява опиоид-медираните аналгетични ефекти върху централната нервна система (ЦНС).

Налдемедин е производно на налтрексон, към който е добавена странична верига, която увеличава молекулното тегло и полярната повърхност, като по този начин намалява способността за преминаване през кръвно-мозъчната бариера (КМБ); очаква се навлизането на налдемедин в ЦНС да бъде пренебрежимо при препоръчителната доза. Освен това налдемедин е субстрат на ефлуксияния транспортер Р-гликопротеин (Р-gp), който също може да участва в намаляването на степента на навлизане на налдемедин в ЦНС. На тази основа се очаква налдемедин да противодейства на ефекта на констипация, който опиоидите предизвикват, без да обръща техните медиации от ЦНС аналгетични ефекти.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на налдемедин са установени при пациенти с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ, и при пациенти с раково заболяване и с ИОЗ.

*Клинични проучвания при пациенти с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ*  
Безопасността и ефикасността на налдемедин са установени в две идентични, 12-седмични рандомизирани, двойнослепи плацебо-контролирани изпитвания (Проучвания V9231 и V9232), в които налдемедин се използва без лаксативи, и в едно трето дългосрочно 52-седмично рандомизирано, двойносляпо плацебо-контролирано изпитване (Проучване V9235), в което налдемедин се използва със или без установени лаксативи при пациенти с хронична болка, несвързана с раково заболяване и ИОЗ.

Пациентите, получаващи установена дневна доза морфинов опиоид  $\geq 30$  mg най-малко 4 седмици преди включването и съобщаван от самите тях ИОЗ, са подходящи за участие.

В Проучвания V9231 и V9232 ИОЗ е потвърден през 2-седмичен въвеждащ период и се дефинира като не повече от 4 спонтанни дефекации (СД) общо за 14 последователни дни и  $< 3$  СД в една седмица, като най-малко 25% от СД се асоциират с едно или повече от следните състояния: (1) напъване при дефекация, (2) твърди или с форма на топчета изпражнения; (3) усещане за непълна евакуация; и (4) усещане за аноректална обструкция/блокаж. В Проучване V9235 ИОЗ е потвърден през 2-седмичен въвеждащ период и се дефинира като не повече от 4 СД общо за 14 последователни дни и  $< 3$  СД в една седмица.

СД се дефинира като дефекация без спасително лечение с лаксатив, приет през последните 24 часа.

В Проучвания V9231 и V9232 пациентите трябва или да не използват лаксативи, или да са готови да спрат употребата на лаксатива по време на Скрининга и да са готови да използват само предоставените спасителни лаксативи по време на Скрининга и в Периодите на лечение. Всички участници в проучването са приемали преди това лаксативи за лечение на ИОЗ. В Проучване V9235 на пациентите с установена схема от лаксативи при Скрининга (52,4%) е позволено да продължат да използват същата схема без промяна през цялото времетраене на проучването. През въвеждащия период и в периодите на лечение и за трите проучвания бизакодил е използван като спасителен лаксатив, ако пациентите не са имали дефекация в



продължение на 72 часа, като им се позволява еднократна клизма, ако 24 часа след приемане на бизакодил те все още не са имали дефекация.

Пациентите с данни за значими структурни аномалии на стомашно-чревния тракт не са включени в тези проучвания.

Общо 547 пациенти в Проучване V9231, 551 пациенти в Проучване V9232 и 1246 пациенти в Проучване V9235 са рандомизирани в съотношение 1:1 да приемат 200 микрограма налдемедин или плацебо веднъж дневно в продължение на 12 седмици за Проучвания V9231 и V9232 и в продължение на 52 седмици за Проучване V9235.

Средната възраст на участниците в трите Проучвания V9231, V9232 и V9235 е 53,2 години; 14,8% са на 65 години или по-възрастни; 62,0% са жени; 80,2% са от бялата раса.

В Проучване V9231 трите най-чести видове болка са болка в гърба (62,0%); болка във врата (8,3%) и остеоартрит (5,3%). В Проучване V9232 те са болка в гърба (53,6%); болка (10,2%) и артралгия (7,8%). В Проучване V9235 трите най-чести видове болка са болка в гърба (58,0%); остеоартрит (9,5%) и болка във врата (8,1%).

Преди включването пациентите са използвали настоящия си опиоид в продължение на средно 5 години. Пациентите, участвали в Проучвания V9231, V9232 и V9235, са приемали широка гама опиоиди.

Средната дневна доза опиоид в морфинов еквивалент на изходното ниво е 132,42 mg, 120,93 mg и 122,06 mg на ден съответно за Проучвания V9231, V9232 и V9235. Средните СД на изходното ниво са 1,31; 1,17 и 1,60 съответно за Проучвания V9231, V9232 и V9235.

Първичната крайна точка в Проучвания V9231 и V9232 е процентът респондери със СД, дефинирани като:  $\geq 3$  СД на седмица и промяна от изходното ниво от  $\geq 1$  СД на седмица за най-малко 9 от общо 12-те седмици на проучването и 3 от последните 4 седмици. Първичната точка за ефикасност в Проучване V9235 е промяната в честотата на дефекациите на седмица от изходното ниво до Седмици 12, 24, 36 и 52.

Има статистически значима разлика в групата на лечение с налдемедин спрямо плацебо за първичната крайна точка в Проучвания V9231 и V9232 (вж. Таблица 3).

В Проучвания V9231 и V9232 има 4 вторични крайни точки (вж. Таблица 3).

**Таблица 3. Клинични резултати от проучвания V9231 и V9232**

	V9231		V9232	
	Налдемедин (N=273)	Плацебо (N=272)	Налдемедин (N=276)	Плацебо (N=274)
<b>Процент на респондерите със СД</b>	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Разлика в лечението	13,0% (95% CI: 4,8%; 21,3%; p=0,0020*)		18,9% (95% CI: 10,8%; 27,0%; p < 0,0001*)	
<b>Промяна в честотата на СД на седмица (средна стойност по метода на най-малките квадрати)</b>				
От изходното ниво до последните 2 седмици от лечението**	3,42	2,12	3,56	2,16
От изходното ниво до седмица 1**	3,48	1,36	3,86	1,69

	V9231		V9232	
	Налдемедин (N=273)	Плацебо (N=272)	Налдемедин (N=276)	Плацебо (N=274)
<b>Промяна в честотата на ПСД на седмица (средна стойност по метода на най-малките квадрати)</b>				
От изходното ниво до последните 2 седмици от лечението**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>Промяна в честотата на СД без напъване на седмица (средна стойност по метода на най-малките квадрати)</b>				
От изходното ниво до последните 2 седмици от лечението**	1,46	0,73	1,85	1,10

CI=доверителен интервал

\*Статистически значим: p-стойности въз основа на теста Cochran-Mantel-Haenszel.

\*\* p < 0,0001

\*\*\* p=0,0003 за проучване V9231 и p=0,0011 за проучване V9232

В Проучване V9235 ефикасността на налдемедин спрямо плацебо е оценена като вторични крайни точки според честотата на дефекациите, както е представено в Таблица 4.

**Таблица 4. Промяна в честотата на дефекациите на седмица от изходното ниво до всяка визита (средна стойност по метода на най-малките квадрати) Популация с намерение за лечение (ITT) в Проучване V9235**

	Налдемедин (N=621)	Плацебо (N=620)
Средна честота на дефекациите на изходното ниво	2,02	2,02
Промяна в честотата на дефекациите на седмица		
Седмица 12*	3,70	2,42
Седмица 24*	3,77	2,77
Седмица 36*	3,88	2,88
Седмица 52*	3,92	2,92

\*номинално p≤0,0001

Ефикасността и безопасността също са оценени при подгрупите недостатъчно повлияни от лаксативи (НПЛ) и не-НПЛ.

В Проучвания V9231 и V9232 пациентите, които въз основа на съпътстващата медицинска документация са били на терапия с лаксатив преди влизане в проучването и които спират употребата му в рамките на 30 дни преди Скрининга и сами съобщават за ИОЗ, се считат за НПЛ.

Освен това, пациенти, които не са получавали лаксативи в рамките на 30 дни преди Скрининга или са получавали единствено спасителен лаксатив по време на или след Скрининга, се считат за не-НПЛ. Броят на пациентите в подгрупите НПЛ и не-НПЛ е 629 (налдемедин: 317 и плацебо: 312) и 451 (налдемедин: 223 и плацебо: 228) сборно за Проучвания V9231 и V9232. Всички участници в проучването са приемали лаксативи по някое време за лечение на ИОЗ преди включване в клиничните изпитвания V9231 или V9232.

В подгрупата с НПЛ се наблюдава по-голям процент респондери при налдемедин (46,4%) в сравнение с плацебо (30,2%), а разликата между групите (16,2%) е статистически значима ( $p < 0,0001$ ).

В подгрупата с не-НПЛ, подобно на резултатите в подгрупата с НПЛ, по-голям процент на респондери се наблюдава при налдемедин (54,3%) в сравнение с плацебо (38,9%), а разликата между групите (15,6%) е статистически значима ( $p=0,0009$ ).

В проучване V9235 данните за дългосрочна ефикасност, дефинирана като промяната в честотата на дефекациите на седмица 52 от изходното ниво, оценена като вторична крайна точка, показват, че участниците в групата на налдемедин имат подобрения в честотата на дефекациите в сравнение с участниците в плацебо групата и при двете подгрупи НПЛ (3,10 спрямо 1,90;  $p=0,0210$ ) и не-НПЛ (4,26 спрямо 3,39;  $p=0,1349$ ).

#### *Клинични проучвания при пациенти с раково заболяване и с ИОЗ*

Безопасността и ефикасността на налдемедин също са оценени в 2 рандомизирани, двойнослепи и плацебо-контролирани проучвания (V9222 и V9236) при пациенти с раково заболяване и с ИОЗ.

От участниците се изисква да са били лекувани с опиоиди в продължение на  $\geq 14$  дни преди Скрининга и да са получавали установена доза. Проучванията включват 2-седмичен Период на скрининг, 2-седмичен Период на лечение и 4-седмичен Период на проследяване. При пациентите, получаващи лаксативна терапия на визитата за скрининг, тя трябва да се продължи с установена доза до края на Периода на лечение. На пациентите е позволено да получават спасителен(ни) лаксатив(и), когато е необходимо, независимо че са били на установена схема с лаксатив на изходното ниво (освен в рамките на 24 часа от началото на Периода на лечение).

В Проучвания V9222 и V9236 ИОЗ е потвърден през 2-седмичен въвеждащ период и се дефинира като  $\leq 5$  СД по време на 14-те последователни дни преди рандомизирането и  $\geq 1$  от следните симптоми от страна на дебелото черво при  $\geq 25\%$  от всички дефекации, независимо от употребата на спасителни лаксативи: наличие на напъване по време на дефекация, усещане за непълна евакуация, изхождане на твърди или с форма на топчета изпражнения.

В Проучвания V9222 и V9236 средната възраст на участниците е 64,3 години; 51,8% са на 65 години или по-възрастни; 39,4% са жени и 97,1% са японци.

Налдемедин 200 микрограма или плацебо се прилага в продължение на 2 седмици на пациенти с ИОЗ, които имат рак. Първичната крайна точка за Проучване V9236 и вторичната крайна точка за Проучване V9222, без корекция за множественост, са процентът респондери на СД по време на 2-седмичния Период на лечение. Респондер се дефинира като пациент с честота на СД  $\geq 3$  на седмица и увеличение от изходното ниво  $\geq 1$  СД на седмица по време на 2-седмичния Период на лечение.

**Таблица 5. Процент респондери със СД при пациенти с раково заболяване и с ИОЗ по време на 2-седмичния Период на лечение (Проучвания V9222 и V9236)**

	V9222			V9236		
	Налдемедин (N=58)	Плацебо (N=56)	Разлика в лечението [95% CI]	Налдемедин (N=97)	Плацебо (N=96)	Разлика в лечението [95% CI]
Повлияни пациенти, n (%)	45 (77,6%)	21 (37,5%)	40,1% [23,5%; 56,7%]	69 (71,1%)	33 (34,4%)	36,8% [23,7; 49,9%]
p-стойност*			< 0,0001			< 0,0001

\*Статистически значим: p-стойности въз основа на теста Chi квадрат.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rizmoic в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на индуциран от опиоиди запек (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Налдемедин се абсорбира с време до постигане на пикова плазмена концентрация приблизително 0,75 часа на гладно. Абсолютната бионаличност на налдемедин не е установена. Абсолютната бионаличност на налдемедин се изчислява в диапазона от 20% до 56%.

Няма клинично значим ефект на храната. Пиковата плазмената концентрация се намалява с 35% и времето до достигане на пикова плазмена концентрация е забавено от 0,75 часа на гладно до 2,5 часа след хранене, но не се наблюдава значима разлика поради приема на храна в площта под кривата плазмена концентрация-време. Въз основа на тези данни налдемедин може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Налдемедин се свързва в голяма степен със серумните протеини, предимно с човешки серумен албумин, и в по-малка степен с  $\alpha$ 1-кисел-гликопротеин и  $\gamma$ -глобулин, със средно съотношение на свързване с протеините при хората 93,2%. Привидният обем на разпределение е приблизително 155 литра.

### Биотрансформация

Налдемедин се метаболизира основно от CYP3A до нор-налдемедин със слабо участие на UGT1A3, при което се образува налдемедин 3-G.

След перорално приложение на [ $^{14}$ C]-белязан налдемедин, първичният метаболит в плазмата е нор-налдемедин с относителна експозиция в сравнение с налдемедин приблизително 9 до 13%. Налдемедин 3-G е второстепенен метаболит в плазмата с относителна експозиция на налдемедин под 3%.

Налдемедин също се разцепва в стомашно-чревния тракт, образувайки бензамидин и налдемедин карбоксилова киселина.

В *in vitro* проучвания при клинично значими концентрации налдемедин не инхибира основните CYP ензими (включително изозимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A или CYP4A11) и не е инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K или BSEP транспортерите. Налдемедин не предизвиква значителна индукция на изозимите CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Следователно, не се очаква лечението с налдемедин да промени фармакокинетиката на едновременно прилаганите лекарства, които са субстрати на тези ензими и транспортери.

### Елиминиране

Привидният терминален елиминационен полуживот на налдемедин е приблизително 11 часа, а привидният общ клирънс (CL/F) на налдемедин е 8,4 l/h. След перорално приложение на радио-белязан налдемедин 57,3% и 34,8% от дозата се екскретира в урината и фецеса за [оксадиазол- $^{14}$ C]-налдемедин, а 20,4% и 64,3% от дозата се екскретира като [карбонил- $^{14}$ C]-налдемедин съответно в урината и фецеса. Приблизително 20% от дозата налдемедин се екскретира непроменена в урината.

### Линейност/нелинейност

Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата плазмена концентрация-време се увеличават почти пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон от 0,1 до 100 mg. Леко кумулиране (1 до 1,3 пъти) при пиковата плазмена концентрация и площта под кривата

плазмена концентрация-време се наблюдава след многократно приложение веднъж дневно на дози на гладно в продължение на 10 дни.

#### Фармакокинетика при субпопулациите

*Възраст, пол, телесно тегло и расова принадлежност*

Популационен фармакокинетичен анализ при клиничните проучвания с налдемедин не установява клинично значим ефект на възрастта, пола, телесното тегло или расовата принадлежност върху фармакокинетиката на налдемедин.

Фармакокинетиката на налдемедин в педиатричната популация не е проучван (вж. точка 4.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на налдемедин след приложение на единична доза 200 микрограма налдемедин е проучена при участници с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане или с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), при която се налага хемодиализа и в сравнение със здрави участници с нормална бъбречна функция.

Фармакокинетиката на налдемедин при участници с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане, или участници с ТСББ, при която се налага хемодиализа, и здрави участници с нормална бъбречна функция е подобна.

Плазмените концентрации на налдемедин при участници с ТСББ, при които се налага хемодиализа, са подобни, когато налдемедин се прилага или преди, или след хемодиализата, което показва, че налдемедин не се отстранява от кръвта посредством хемодиализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Ефектът на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на единична доза 200 микрограма налдемедин е проучен при участници с чернодробно увреждане, определено като лека степен (клас А по Child-Pugh) или умерена степен (клас В по Child-Pugh) и в сравнение със здрави участници с нормална чернодробна функция. Фармакокинетиката на налдемедин при участници с лека или умерена степен на чернодробно увреждане и здрави участници с нормална чернодробна функция е подобна. Ефектът на тежката степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) върху фармакокинетиката на налдемедин не е проучван.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ембрио-фетално развитие.

В проучването за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове се наблюдава удължение на фазата на диеструс при доза 10 mg/kg/ден и по-висока, но не се наблюдава при 1 mg/kg/ден (12 пъти експозицията [AUC<sub>0-24hr</sub>] при хора при перорална доза 200 микрограма). Ефектът върху еструсияния цикъл не се счита клинично значим при предложената терапевтична доза. Не са наблюдавани нежелани ефекти по отношение на мъжкия или женския фертилитет и репродуктивната функция при дози до 1000 mg/kg/ден (над 16 000 пъти експозицията [AUC<sub>0-24hr</sub>] при хора при перорална доза 200 микрограма).

В проучването за пре- и постнатално развитие при плъхове една майка умира при раждането при доза 1000 mg/kg/ден, а при 30 и 1000 mg/kg/ден се констатира лошо кърмене, забавяне на наддаването на телесно тегло и намален прием на храна. Понижения в индекса на жизненост на Ден 4 след раждането се наблюдават при 30 и 1000 mg/kg/ден, а при 1000 mg/kg/ден при малките плъхчета се наблюдава ниско телесно тегло и забавяне на разтварянето на ушната мида. Няма нежелани ефекти върху пре- и постнаталното развитие при 1 mg/kg/ден (12 пъти експозицията [AUC<sub>0-24hr</sub>] при хора с перорална доза 200 микрограма).

При бременни плъхове се наблюдава преминаване през плацентата на радиоактивност, получена от [карбонил-<sup>14</sup>C]-налдемедин. Получената от [карбонил-<sup>14</sup>C]-налдемедин радиоактивност се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

В проучвания за токсичност при ювенилни плъхове при същите дозови нива експозицията при ювенилните животни (PND 10) е увеличена в сравнение с възрастните животни (2,3 до 7,4 пъти). Нови хистопатологични находки се наблюдават при всички изпитвани дози в яйчниците при женските плъхове (третични фоликули/лутеални кисти), в допълнение към нерегулярни еструсни цикли, хиперплазия на млечната жлеза и вагинална муцификация, вече наблюдавани при възрастните животни (най-ниската изследвана доза съответства на граница на експозиция 6 или повече в зависимост от възрастта на малките). Наблюдавано е също с три дни по-ранно вагинално отваряне, индикативно за ранно настъпване на полова зрялост, но само при високи експозиции, считани за значително превишаващи максималната експозиция при хора при перорална доза 200 микрограма.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Манитол

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза

Талк

Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминиев блистер, съдържащ 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Опаковки по 7, 10, 28, 30, 84 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1291/001  
EU/1/18/1291/002  
EU/1/18/1291/003  
EU/1/18/1291/004  
EU/1/18/1291/005  
EU/1/18/1291/006

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 февруари 2019

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Нидерландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rizmoic 200 микрограма филмирани таблетки  
налдемедин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 микрограма налдемедин (като тозилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
10 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rizmoic

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rizmoic 200 микрограма таблетки

налдемедин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shionogi

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Rizmoic 200 микрограма филмирани таблетки налдемедин (naldemedine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rizmoic и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rizmoic
3. Как да приемате Rizmoic
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rizmoic
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Rizmoic и за какво се използва

Rizmoic съдържа активното вещество налдемедин.

Това лекарство се използва при възрастни за лечение на запек, предизвикан от лекарства против болка, наречани опиоиди (например морфин, оксикодон, фентанил, трамадол, кодеин, хидроморфон, метадон).

Възможно е Вашето опиоидно лекарство против болка да предизвика следните симптоми:

- намаляване на честотата на изхожданията
- твърди изпражнения
- стомашна болка
- болка в правото черво при изхождане
- усещане, че дебелото черво не е изпразнено и след изхождане.

Rizmoic може да се използва при пациенти, използващи опиоидно лекарство за болка, свързана с раково заболяване, или продължителна болка, несвързана с раково заболяване, след като те са лекувани преди това със слабително средство.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rizmoic

### Не приемайте Rizmoic:

- ако алергични към налдемедин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако дебелото Ви черво е запушено или перфорирано или има висок риск от запушване на дебелото черво, тъй като запушването може да доведе до пробиване на чревната стена.

Не приемайте това лекарство, ако едно от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Rizmoic.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, **преди да приемете Rizmoic:**

- ако страдате от заболяване, което може да засегне стената на червата Ви като:
  - стомашна язва;
  - уголемено дебело черво, поради заболяване, известно като синдром на Огилви;
  - дивертикулит (заболяване, при което се възпаляват червата Ви);
  - рак на дебелото черво или перитонеума. Перитонеумът е обвивка в областта, в която са разположени червата.
  - заболяване, предизвикващо тежко възпаление на храносмилателния тракт, като болест на Крон.
- ако имате тумор в мозъка или на централната нервна система, множествена склероза или болест на Алцхаймер. Ако имате тези заболявания и развиете симптоми на опиоидно отнемане (вижте точка 4) или ако опиоидното лекарство вече не контролира болката Ви, свържете се незабавно с Вашия лекар
- ако сте имали сърдечен удар в рамките на последните 3 месеца или ако имате други тежки проблеми със сърцето, чиито симптоми се проявяват ежедневно
- ако имате тежко чернодробно заболяване като алкохолно чернодробно заболяване, вирусна чернодробна инфекция или увредена функция на черния дроб
- ако приемате определени лекарства като итраконазол за лечение на гъбични инфекции или антибиотик, наречен рифампицин, за лечение на туберкулоза и други инфекции. Вижте „Други лекарства и Rizmoic“.

Ако някое от горните се отнася за Вас или ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Rizmoic.

Говорете незабавно с Вашия лекар или фармацевт, **докато приемате Rizmoic:**

- ако развиете **тежка, продължителна или влошаваща се стомашна болка**, тъй като това може да бъде симптом на постепенно пробиване на чревната стена и да бъде животозастрашаващо. Говорете с Вашия лекар незабавно и спрете приема на Rizmoic.
- ако страдате от **симптоми на синдром на опиоидно отнемане** (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), които могат да се появят в рамките на минути до няколко дни след приема на лекарство като Rizmoic. Спрете приема на Rizmoic и се свържете с Вашия лекар, ако развиете симптоми на опиоидно отнемане.
- ако имате **тежка диария или стомашна болка**, говорете с Вашия лекар, така че лекарят да може да Ви наблюдава и да Ви лекува чрез рехидратация (оводняване) и подходящи лекарства, ако е необходимо.

### Деца и юноши

Това лекарство не е за деца или юноши под 18-годишна възраст, тъй като ефектите на лекарството при децата и юношите не са известни.

### **Други лекарства и Rizmoic**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- Рифампицин, кларитромицин или телитромицин (антибиотици)
- Итраконазол или кетоконазол (лекарства за лечение на гъбични инфекции)
- Ритонавир, индинавир или саквинавир (лекарства против ХИВ инфекция)
- Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал (лекарства за лечение на епилепсия)
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, използвано при депресия

Употребата на тези лекарства с Rizmoic може да повлияе действието на налдемедин или да засили неговите нежелани реакции.

### **Rizmoic с напитки**

Не трябва да пиете големи количества сок от грейпфрут, докато приемате Rizmoic.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Ефектите на лекарството при бременни жени не са известни. Вашият лекар ще Ви посъветва дали можете да използвате Rizmoic, ако сте бременна.

Не кърмете по време на лечението с Rizmoic, тъй като не е известно дали налдемедин преминава в кърмата. Говорете с Вашия лекар, ако вече кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Rizmoic не повлиява Вашата способност за шофиране и работа с машини.

### **Rizmoic съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Rizmoic**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза е една таблетка от 200 микрограма, приемана веднъж дневно.
- Можете да приемате Rizmoic със или без слабителни средства.
- Можете да приемате Rizmoic по всяко време на деня, с храна или между храненията. Но след като започнете да приемате лекарството, приемайте го приблизително по едно и също време всеки ден.
- Няма нужда да се променя дозата на Вашето опиоидно лекарство преди започване на Rizmoic.

### **Ако сте спрели приема на Вашето опиоидно лекарство**

Вие трябва да спрете да приемате Rizmoic, когато спрете приема на Вашето опиоидно лекарство против болка.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Rizmoic**

Ако сте приели повече от необходимата доза Rizmoic, говорете с Вашия лекар или отидете в болницата. Ще бъдете наблюдавани за симптоми на опиоидно отнемане (вижте точка 2 в „Предупреждения и предпазни мерки“ и точка 4).

#### **Ако сте пропуснали да приемете Rizmoic**

Ако пропуснете таблетка Rizmoic, приемете я веднага, щом се сетите.

Но ако има по-малко от 12 часа до следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза и изчакайте, докато стане време да приемете следваща си таблетка.

**Не** вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

#### **Ако сте спрели приема на Rizmoic**

Спирането на Rizmoic, докато продължавате да приемате Вашето опиоидно лекарство, може да предизвика отново поява на запек. Говорете с Вашия лекар, ако спрете приема на Rizmoic.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете приема на Rizmoic и се свържете с Вашия лекар, ако получите комбинация от 3 или повече от следните симптоми на опиоидно отнемане на същия ден:**

- чувство на потиснатост
- гадене или повръщане
- болезненост на мускулите
- сълзене на очите или хрема
- разширени зеници
- настръхване на космите по кожата
- изпотяване
- диария
- прозяване
- висока температура
- невъзможност да спите

Следните нежелани реакции могат да възникнат при употребата на това лекарство:

Ако Вие сте лекувани с опиоидно лекарство за хронична болка, несвързана с раково заболяване.

#### **Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):**

- Ако получите сериозна алергична реакция, незабавно спрете приема на Rizmoic и се консултирайте с лекар или отидете в болница. Сериозните алергични реакции включват: отичане на ръцете, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да предизвика затруднения при преглъщане или дишане, сърбеж по кожата и уртикария.

#### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):**

- диария
- стомашна болка
- гадене
- повръщане

Ако Вие сте лекувани с опиоидно лекарство за болка, свързана с раково заболяване.

**Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- диария

**Чести:**

- стомашна болка

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- Стомашно-чревна перфорация (образуване на отвор в чревната стена)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Rizmoic**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“ и върху блистерите след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазят таблетките от светлина и влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Rizmoic**

- Всяка таблетка съдържа 200 микрограма налдемедин (като тозилат).
- Другите съставки са:  
Ядро на таблетката: Манитол, кроскармелоза натрий (вижте точка 2 в „Rizmoic съдържа натрий“) и магнезиев стеарат.  
Филмово покритие: хипромелоза, талк и жълт железен оксид (E172).

### **Как изглежда Rizmoic и какво съдържа опаковката**

Rizmoic е кръгла, с диаметър приблизително 6,5 mm жълта филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „222“ и логото на Shionogi от едната страна и „0.2“ от другата страна.

Лекарството е налично в алуминиеви блистери, съдържащи 7, 10 или 14 таблетки.

Опаковки по 7, 10, 28, 30, 84 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Нидерландия

### **Производител**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464

1017CA Amsterdam  
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NO, PT, RO, SE, SI, SK**  
Shionogi B.V.  
Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ:  
+31204917439  
[contact@shionogi.eu](mailto:contact@shionogi.eu)

**DE**  
Hexal AG  
Tel: +49 (0)80249080  
[service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**ES**  
Casen Recordati, S.L.  
Tel: +34 91 659 15 50  
[info@casenrecordati.com](mailto:info@casenrecordati.com)

**IT**  
Shionogi Srl  
Tel: +39 06 94 805 118  
[contattaci@rizmoic.it](mailto:contattaci@rizmoic.it)

**UK (NI)**  
Sandoz Limited  
Tel: +44 (0)1276 698020  
[mailbox.sandoz-gb@sandoz.com](mailto:mailbox.sandoz-gb@sandoz.com)

**NL**  
Sandoz B.V.  
Tel: +31 (0)36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**PL**  
Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o  
Tel.: +48 (12) 653 15 71  
e-mail: [biuro@molteni.com.pl](mailto:biuro@molteni.com.pl)

**FR**  
Shionogi SAS  
Tel: +33 (0)1 86 65 58 06  
[contactfrance@shionogi.eu](mailto:contactfrance@shionogi.eu)

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.