

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rizmoic 200 mikrogramů potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje naldemedinum 200 mikrogramů (jako naldemedini tosilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Kulatá tableta žluté barvy o průměru přibližně 6,5 mm s vytištěným „222“ a logem Shionogi na jedné straně a „0,2“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rizmoic je indikován k léčbě obstrukce indukované opioidy (*Opioid-Induced Constipation, OIC*) u dospělých pacientů, kteří již dříve byli léčeni některým laxativem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka naldemedinu je 200 mikrogramů (jedna tableta) denně.

Přípravek Rizmoic je možné použít s laxativem/laxativy nebo bez laxativa/laxativ. Je možné ho užívat kdykoli během dne, ale doporučuje se užívání každý den ve stejnou dobu.

Před zahájením léčby přípravkem Rizmoic není nutná úprava režimu podávání analgetik.

V případě ukončení léčby opioidními analgetiky musí být léčba přípravkem Rizmoic ukončena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Vzhledem k omezeným terapeutickým zkušenostem u pacientů ve věku 75 let a starších je nutné v této věkové skupině zahajovat léčbu naldemedinem s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Vzhledem k omezeným terapeutickým zkušenostem je nutné pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin při zahájení léčby naldemedinem klinicky monitorovat.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.

Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Léčivé přípravky na bázi opioidních analgetik

S terapií pacientů léčených léčivým přípravkem/léčivými přípravky na bázi opioidních analgetik v denních dávkách vyšších než je ekvivalent 400 mg morfinu existují pouze omezené zkušenosti.

S terapií pacientů léčených kvůli zácpě vyvolané parciálními opioidními agonisty μ receptorů (např. buprenorfinem) nejsou žádné zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost naldemedinu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Rizmoic se má užívat jednou denně, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s diagnostikovanou nebo suspektní gastrointestinální obstrukcí nebo perforací nebo pacienti se zvýšeným rizikem rekurentní obstrukce z důvodu možné gastrointestinální perforace (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální perforace

V období po uvedení léčivého přípravku na trh byly hlášeny případy gastrointestinální perforace, včetně fatálních případů, kdy byl naldemedin použit u pacientů se zvýšeným rizikem gastrointestinální perforace (např. divertikulární nemoci a základním onemocněním v podobě malignit gastrointestinálního traktu nebo peritoneálních metastáz).

Naldemedin se nesmí používat u pacientů s potvrzenou gastrointestinální obstrukcí nebo s podezřením na gastrointestinální obstrukci, ani u pacientů se zvýšeným rizikem rekurentní obstrukce, z důvodu možné perforace gastrointestinálního traktu (viz bod 4.3). U pacientů s jakýmkoli onemocněním, která mohou vést k poruše integrity stěny gastrointestinálního traktu (např. vředovou chorobou, Ogilvieho syndromem, malignitou gastrointestinálního traktu, Crohnovou nemocí), je nutné přistupovat k použití naldemedinu s opatrností. U každého pacienta se má zohlednit celkový poměr přínosů a rizik. Pacienty je nutné sledovat s ohledem na rozvoj závažné, perzistentní nebo zhoršující se bolesti břicha. Pokud existuje podezření na obstrukci nebo perforaci, musí být léčba naldemedinem ukončena (viz bod 4.3).

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Při podávání přípravku Rizmoic byly hlášeny abdominální nežádoucí účinky (např. bolest břicha, zvracení a průjem). Pacienty je nutné poučit, aby hlásili závažné, perzistentní nebo zhoršující se příznaky svému lékaři. V případech závažného průjmu nebo závažné bolesti břicha je nutné pacienta sledovat a léčit dehydrataci za použití rehydratace a vhodné léčby podle potřeby (viz bod 4.8).

Syndrom z vysazení opioidů

Syndrom z vysazení opioidů je soubor tří nebo více z následujících známek nebo příznaků: dysforické nálady, nauzey nebo zvracení, bolesti svalů, zvýšené tvorby slz nebo rinorey, dilatace zornic, piloerectce nebo pocení, průjmu, zívání, horečky nebo nespavosti. Syndrom z vysazení opioidů se převážně rozvíjí v řádu minut až několika dnů po podání opioidního antagonisty. Při vysazení opioidů je nutné postupovat s opatrností. Pacienty je nutné poučit, aby v případě výskytu příznaků syndromu z vysazení opioidů ukončili léčbu naldemedinem a kontaktovali svého lékaře. V klinickém programu naldemedinu byly hlášeny případy možného syndromu z vysazení opioidů (viz bod 4.8).

U pacientů s porušenou hematoencefalickou bariérou (např. s primárními mozkovými malignitami, metastázami v centrálním nervovém systému (CNS) nebo s jinými zánětlivými onemocněními, s aktivní sclerosis multiplex a pokročilou Alzheimerovou nemocí) může existovat zvýšené riziko výskytu příznaků syndromu z vysazení opioidů nebo menšího analgetického účinku. U těchto pacientů se musí zvážit celkový poměr přínosu a rizika naldemedinu a tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat s ohledem na abstinenci příznaky.

Pacienti s kardiovaskulárními onemocněními

Naldemedin nebyl v programu klinického hodnocení zkoumán u pacientů, kteří měli v nedávné anamnéze infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku v průběhu 3 měsíců před screeningem. Tyto pacienty je nutné po dobu užívání přípravku Rizmoic klinicky monitorovat.

Ve studii provedené s naldemedinem u zdravých dobrovolníků, zabývajících se intervalem QTc, nebylo zjištěno prodloužení intervalu QT. Z programu klinického hodnocení naldemedinu nebyli vyloučeni pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění, přičemž nejčastěji hlášenými rizikovými faktory byly hodnota BMI ≥ 30 kg/m² a hypertenze a/nebo dyslipidemie v lékařské anamnéze.

Těžká porucha funkce jater

Naldemedin nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Použití naldemedinu se u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

Souběžné použití se silnými inhibitory a induktory CYP3A

Souběžné použití naldemedinu se silnými inhibitory CYP3A (např. grapefruitovou šťávou, itraconazolem, ketokonazolem, ritonavirem, indinavirem, sachinavirem, telithromycinem a klarithromycinem) vede ke zvýšení expozice naldemedinu a může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Je nutné vyhnout se souběžnému použití se silnými inhibitory CYP3A.

Souběžné použití naldemedinu se silnými induktory CYP3A (např. třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rifampicinem, karbamazepinem, fenobarbitalem a fenytoinem) vede ke snížení expozice naldemedinu a může snížit účinnost naldemedinu. Souběžné použití se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Souběžné použití naldemedinu se středně silnými inhibitory CYP3A (např. efavirenz) nebylo studováno a proto se mají používat s opatrností (viz bod 4.5).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na naldemedin

Naldemedin se metabolizuje převážně prostřednictvím CYP3A za přispění UGT1A3 a je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) (viz bod 5.2).

Interakce s inhibitory CYP3A

Podávání itraconazolu, silného inhibitoru CYP3A, zvyšuje 2,9 násobně expozici naldemedinu, což může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků.

Je nutné vyhnout se souběžnému použití silných inhibitorů CYP3A, např. grapefruitové šťávy, itraconazolu, ketokonazolu, ritonaviru, indinaviru, sachinaviru, telithromycinu a klarithromycinu. Pokud se souběžnému použití silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, sledujte pacienta s ohledem na nežádoucí účinky (viz bod 4.4).

Souběžné použití středně silného inhibitoru CYP3A, např. flukonazolu, může zvýšit plazmatickou koncentraci naldemedinu. Při použití se středně silnými inhibitory CYP3A sledujte pacienta s ohledem na nežádoucí účinky.

Při souběžném použití se slabými inhibitory CYP3A riziko interakce nehrozí.

Interakce se silnými a středně silnými induktory CYP3A

Podávání rifampicinu, silného induktoru CYP3A, významně snížilo expozici naldemedinu o 83 %.

Souběžné použití silných induktorů CYP3A, např. třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu, se nedoporučuje. Souběžné použití naldemedinu se středně silnými induktory (např. efavirenz) nebylo studováno a proto je nutné pacienty sledovat (viz bod 4.4).

Interakce se silnými inhibitory P-gp

Souběžné použití inhibitorů P-gp, např. cyklosporinu, může zvýšit plazmatické koncentrace naldemedinu. Při použití naldemedinu se silnými inhibitory P-gp sledujte pacienta s ohledem na nežádoucí účinky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání naldemedinu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Použití naldemedinu během těhotenství může z důvodu nezralé fetální hematoencefalické bariéry vyvolat syndrom z vysazení opioidů u plodu.

Naldemedin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu naldemedinem.

Kojení

Není známo, zda se naldemedin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u potkanů prokázaly vylučování naldemedinu do mléka (viz bod 5.3).

Při podání terapeutických dávek se většina opioidů (např. morfin, meperidin, metadon) v malých množstvích vylučuje do mateřského mléka. Existuje teoretická možnost, že naldemedin vyvolává syndrom z vysazení opioidů u kojeneho novorozence, jehož matka užívá agonistu opioidního receptoru.

Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit.

Naldemedin se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Údaje o vlivu naldemedinu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. U potkanů bylo zjištěno, že naldemedin nemá klinicky významné nežádoucí účinky na fertilitu ani reprodukční výkonnost u samců ani samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Naldemedin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC byly bolest břicha (7,8 %), průjem (5,9 %), nauzea (3,6 %), a zvracení (1,1 %). Většina těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a odezněla bez ukončení léčby naldemedinem. U pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC byly hlášeny jeden závažný případ bolesti břicha a jeden závažný případ nauzey.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s nádorovým onemocněním a OIC byly průjem (24,5 %), a bolest břicha (3,9 %). Většina těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a odezněla s léčbou. U pacientů s nádorovým onemocněním a OIC byly hlášeny dva závažné případy průjmu.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky naldemedinu v tabletách o síle 200 mikrogramů u pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC a u pacientů s nádorovým onemocněním a OIC, hlášené v klinických studiích, jsou uvedeny v tabulkách podle tříd orgánových systémů, používaných v databázi MedDRA. Kategorie frekvencí jsou definovány za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence u pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a obstipací indukovanou opioidy

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita ^a	
Gastrointestinální poruchy	Průjem Bolest břicha ^b Nauzea Zvracení			Gastrointestinální perforace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Syndrom z vysazení opioidů		

^aJedno závažné hlášení hypersenzitivní reakce v souvislosti s léčbou bylo zaznamenáno v klinických studiích naldemedinu. U pacienta došlo k vymizení příznaků po odstoupení ze studie.

^bPreferované termíny podle databáze MedDRA: bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, bolest dolní poloviny břicha a břišní diskomfort

Tabulka 2: Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence u pacientů s nádorovým onemocněním a obstipací indukovanou opioidy

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Bolest břicha ^a		Gastrointestinální perforace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Syndrom z vysazení opioidů	

^aPreferované termíny podle databáze MedDRA: bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, bolest dolní poloviny břicha a břišní diskomfort

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z vysazení opioidů

Možný syndrom z vysazení opioidů, definovaný jako nejméně tři nežádoucí účinky v potenciální souvislosti s vysazením opioidů, které se vyskytly ve stejný den a netýkaly se výhradně gastrointestinálního systému, se vyskytl u 0,8 % (9/1 163) pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC užívajících naldemedin v porovnání s 0,2 % (2/1 165) pacientů užívajících placebo, bez ohledu na udržovací léčbu opioidy, a u 0,6 % (1/155) pacientů s nádorovým onemocněním a OIC užívajících naldemedin v dávce 200 mikrogramů v porovnání s 0 % (0/152) pacientů užívajících placebo. Příznaky zahrnovaly například hyperhidrózu, zimnici, zvýšenou tvorbu slz, návaly horka, pyrexii, kýchání, pocit chladu, bolest břicha, průjem, nauzeu, zvracení, artralgií, myalgií a tachykardií (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy

V klinických studiích byly u pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC a u pacientů s nádorovým onemocněním a OIC nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest břicha, průjem, nauzea a zvracení. Většina těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a odezněla s léčbou. Míra ukončení léčby z důvodu gastrointestinálních nežádoucích účinků v souvislosti s naldemedinem v dávce 200 mikrogramů činila 3,2 % v porovnání s 1 % při užívání placebo u pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC a 4,5 %, resp. 0 % u pacientů s nádorovým onemocněním a OIC.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zdraví dobrovolníci

V klinických studiích byly zdravým dobrovolníkům podány jednorázová dávka naldemedinu až 100 mg a opakované dávky až 30 mg/den po dobu 10 dnů. V závislosti na dávce byl pozorován zvyšující se počet případů gastrointestinálních nežádoucích účinků, zahrnujících bolest břicha, průjem a nauzeu. Tyto nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné a vymizely.

Pacienti s OIC

V klinických studiích byly pacientům s OIC podány jednorázová dávka naldemedinu (0,01 až 3 mg) a opakované dávky 0,4 mg/den. U pacienta, kterému byla podána jednorázová dávka naldemedinu 1 mg, byl zaznamenán závažný syndrom z vysazení léku, který zahrnoval nauzeu a křeče v břiše. Tomuto pacientovi byly podány esomeprazol a ondansetron k léčbě nauzey a midazolam hydrochlorid k léčbě křečí v břiše. Příznaky vymizely. U pacientů s OIC, kterým byla v klinických studiích podávána dávka 0,4 mg/den (dvojnásobek doporučené dávky) po dobu 4 týdnů, byla zvýšená incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků, které zahrnovaly průjem a bolest břicha, často za 1 – 2 dny po první dávce.

Postup léčby

Pro naldemedin není dostupné specifické antidotum. Naldemedin se z organismu neodstraňuje hemodialýzou. V případě předávkování je nutné pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky a příznaky syndromu z vysazení opioidů (viz bod 4.4) a poskytnout vhodnou podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva proti zácpě, periferní antagonisté opioidních receptorů, ATC kód: A06AH05.

Mechanismus účinku

Naldemedin je antagonistou vazby opioidů na opioidní receptory μ , delta a kappa. Naldemedin účinkuje jako periferně působící antagonistá opioidních μ -receptorů ve tkáních, např. v gastrointestinálním traktu, čímž mírní obstipační účinky opioidů, aniž by narušoval účinky opioidů na CNS.

Naldemedin je derivátem naltrexonu, na který byl připojen boční řetězec, který zvyšuje molekulární hmotnost a zvětšuje polární plochu, čímž se snižuje jeho schopnost prostoupit hematoencefalickou bariérou; předpokládá se, že při doporučených dávkách je prostoupení do CNS zanedbatelné.

Naldemedin je navíc substrátem efluxního přenašeče P-gp, který se také může podílet na snižování průniku naldemedinu do CNS. Vzhledem k tomu se očekává uplatnění antiobstipačních účinků naldemedinu na opioidy, aniž by došlo ke zvrácení jejich analgetického účinku zprostředkovaného CNS.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost naldemedinu byly stanoveny u pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC a u pacientů s nádorovým onemocněním a OIC.

Klinické studie u pacientů s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC

Bezpečnost a účinnost naldemedinu byly hodnoceny ve dvou stejných randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných hodnoceních s dobou trvání 12 týdnů (studii V9231 a V9232), ve kterých byl naldemedin podáván bez laxativ, a ve třetím dlouhodobém randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení s dobou trvání 52 týdnů (studii V9235), ve kterém byl naldemedin podáván pacientům s chronickou bolestí jiného než nádorového původu a OIC společně se stabilní dávkou laxativ nebo bez ní.

Pacienti, kterým byly podávány stabilní dávky opioidu ekvivalentní denní dávce morfinu ≥ 30 mg po dobu nejméně 4 týdnů před zařazením do studie a kteří hlásili OIC, byli vhodnými kandidáty pro účast ve studii.

Ve studiích V9231 a V9232 byla OIC potvrzena v průběhu zabíhacího období v délce 2 týdnů a byla definována jako maximálně 4 spontánní stolice (*Spontaneous Bowel Movement, SBM*) celkem v průběhu 14 po sobě jdoucích dnů a < 3 SBM v daném týdnu, přičemž nejméně 25 % SBM bylo spojeno s jedním nebo více následujícími stavy: (1) nutný silný tlak při stolici; (2) tuhá nebo hrdkovitá stolice; (3) pocit neúplného vyprázdnění; (4) pocit anorektální obstrukce/blokády. Ve studii V9235 byla OIC potvrzena v průběhu zabíhacího období v délce 2 týdnů a byla definována jako maximálně 4 SBM celkem v průběhu 14 po sobě jdoucích dnů a < 3 SBM v daném týdnu.

SBM byla definována jako stolice (*Bowel Movement, BM*) bez užití záchranného laxativa v předcházejících 24 hodinách.

Ve studiích V9231 a V9232 pacienti buď nesměli užívat laxativa, nebo museli být ochotní ukončit užívání laxativ v době screeningu a během období screeningu a léčebného období užívat pouze poskytnutá záchranná laxativa. Všichni účastníci studií dříve k léčbě OIC užívali laxativa. Ve studii V9235 bylo pacientům se stabilním režimem laxativ v době screeningu (52,4 %) umožněno pokračovat v užívání laxativ ve stejném režimu, bez jeho změny po celou dobu studie. V zabíhacím a léčebném období byl ve všech třech studiích použit jako záchranné laxativum bisakodyl, jestliže pacient nezaznamenal BM po dobu 72 hodin, a byla povolena jedna aplikace klyzmatu, pokud za 24 hodin po užití bisakodylu stále nenastala BM.

Pacienti, u nichž byly prokázány významné strukturální abnormality gastrointestinálního traktu, nebyli do těchto studií zařazeni.

Celkem 547 pacientů ve studii V9231, 551 pacientů ve studii V9232 a 1246 pacientů ve studii V9235 bylo randomizováno v poměru 1:1 do skupiny, ve které byl podáván naldemedin v dávce 200 mikrogramů jedenkrát denně, nebo do skupiny, ve které bylo podáváno placebo jedenkrát denně po dobu 12 týdnů ve studiích V9231 a V9232 a po dobu 52 týdnů ve studii V9235.

Průměrný věk pacientů ve všech studiích V9231, V9232 a V9235 byl 53,2 let; 14,8 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších; 62,0 % pacientů byly ženy; 80,2 % pacientů bylo europoidní rasy.

Třemi nejčastějšími typy bolesti ve studii V9231 byly bolest zad (62,0 %), bolest v oblasti krku (8,3 %) a osteoartróza (5,3 %). Ve studii V9232 jimi byly bolest zad (53,6 %), bolest (10,2 %) a artralgie (7,8 %). Třemi nejčastějšími typy bolesti ve studii V9235 byly bolest zad (58,0 %), osteoartróza (9,5 %) a bolest v oblasti krku (8,1 %).

Před zařazením do studie pacienti užívali své aktuální opioidní analgetikum v průměru po dobu 5 let. Pacienti, kteří se zúčastnili studií V9231, V9232 a V9235 užívali široké spektrum opioidů. Průměrná dávka opioidního analgetika na začátku studie vyjádřená jako ekvivalent morfinu byla 132,42 mg ve studii V9231, 120,93 mg ve studii V9232 a 122,06 mg ve studii V9235. Průměrný počet SBM byl 1,31; 1,17 a 1,60 pro studie V9231, V9232 a V9235, v uvedeném pořadí.

Primárním cílovým parametrem byl ve studiích V9231 a V9232 podíl SBM respondérů, definovaných jako ≥ 3 SBM za týden, a změna o ≥ 1 SBM za týden za dobu nejméně 9 z 12 týdnů studie a 3 ze

4 posledních týdnů oproti počáteční hodnotě. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla ve studii V9235 změna frekvence BM za týden ve 12., 24., 36. a 52. týdnu oproti počáteční hodnotě.

Ve studiích V9231 a V9232 byl v primárním cílovém parametru zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině léčené naldemedinem oproti placebo (viz tabulka 3).

Ve studiích V9231 a V9232 byly 4 sekundární cílové parametry (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Klinické výsledky studií V9231 a V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedin (n = 273)	Placebo (n = 272)	Naldemedin (n = 276)	Placebo (n = 274)
Podíl SBM respondérů	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Léčebný rozdíl	13,0 % (95% CI: 4,8 %; 21,3 %; p = 0,0020*)		18,9 % (95% CI: 10,8 %; 27,0 %; p < 0,0001*)	
Změna frekvence SBM za týden (průměr stanovený metodou nejmenších čtverců)				
V posledních 2 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě**	3,42	2,12	3,56	2,16
V 1. týdnu oproti počáteční hodnotě**	3,48	1,36	3,86	1,69
Změna frekvence CSBM za týden (průměr stanovený metodou nejmenších čtverců)				
V posledních 2 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě**	2,58	1,57	2,77	1,62
Změna frekvence SBM bez nutnosti silného tlaku za týden (průměr stanovený metodou nejmenších čtverců)				
V posledních 2 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě***	1,46	0,73	1,85	1,10

CI = interval spolehlivosti (*Confidence Interval*)

*Statisticky významné: p-hodnoty stanoveny testem dle Cochran-Mantel-Haenszela.

** p < 0,0001

*** p = 0,0003 pro studii V9231 a p = 0,0011 pro studii V9232

Ve studii V9235 byla účinnost naldemedinu oproti placebo hodnocena jako sekundární cílový parametr prostřednictvím frekvence BM, jak je uvedeno v tabulce 4.

Tabulka 4: Změna frekvence BM za týden od počátku studie při každé návštěvě (průměr stanovený metodou nejmenších čtverců) v populaci všech pacientů (ITT populaci, *Intent To Treat Population*) zařazených do studie V9235

	Naldemedin (n = 621)	Placebo (n = 620)
Průměrná frekvence BM na začátku studie	2,02	2,02
Změna frekvence BM za týden		
12. týden*	3,70	2,42
24. týden*	3,77	2,77
36. týden*	3,88	2,88
52. týden*	3,92	2,92

*nominální $p \leq 0,0001$

Účinnost a bezpečnost byly také hodnoceny v podskupině respondérů, jejichž odpověď na podávání laxativ nebyla dostatečná (*Laxative Inadequate Responders*, LIR), a v podskupině respondérů s jinou než nedostatečnou odpovědí (non-LIR).

Ve studiích V9231 a V9232 byli za LIR považováni ti pacienti, kteří hlásili OIC a kteří podle průvodních lékařských záznamů byli před vstupem do studie léčeni laxativy a přestali je užívat během 30 dnů před screeningem.

Kromě toho pacienti, kteří v průběhu 30 dní před screeningem nebyli léčeni laxativy a užívali pouze záchranná laxativa, byli považováni za non-LIR. V souhrnných studiích V9231 a V9232 čítaly podskupiny LIR a non-LIR 629 pacientů (naldemedin: 317 a placebo: 312) a 451 pacientů (naldemedin: 223 a placebo: 228). Všichni účastníci studie před vstupem do hodnocení V9231 nebo V9232 užívali po nějakou dobu k léčbě OIC laxativa.

V podskupině LIR byl větší podíl respondérů pozorován ve skupině léčené naldemedinem (46,4 %) v porovnání s placebem (30,2 %) a rozdíl mezi skupinami (16,2 %) byl statisticky významný ($p < 0,0001$).

V podskupině non-LIR byl v souladu s podskupinou LIR pozorován větší podíl respondérů ve skupině léčené naldemedinem (54,3 %) v porovnání s placebem (38,9 %) a rozdíl mezi skupinami (15,6 %) byl statisticky významný ($p = 0,0009$).

Údaje o dlouhodobé účinnosti, definované jako rozdíl frekvence BM na počátku studie a v 52. týdnu, hodnocený jako sekundární cílový parametr, ve studii V9235 prokázaly, že pacienti ve skupině léčené naldemedinem vykázali zlepšení ve frekvenci BM ve srovnání s pacienty ve skupině léčené placebem jak v podskupině LIR (3,10 vs 1,90; $p = 0,0210$), tak v podskupině non-LIR (4,26 vs 3,39; $p = 0,1349$).

Klinické studie u pacientů s nádorovým onemocněním a OIC

Bezpečnost a účinnost naldemedinu byly také hodnoceny ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích (V9222 a V9236) u pacientů s nádorovým onemocněním a OIC.

Bylo vyžadováno, aby byli pacienti léčeni opioidy po dobu ≥ 14 dnů před screeningem a aby jim byla podávána stabilní dávka. Součástí studií bylo období screeningu v délce 2 týdny, léčebné období v délce 2 týdny a období následného sledování v délce 4 týdny. Pacienti, kteří byli léčeni laxativy v době návštěvy při screeningu, museli v této léčbě pokračovat ve stabilní dávce do konce léčebného období. Pacientům bylo povoleno užití záchranného laxativa (záchranných laxativ) podle potřeby, bez ohledu na užívání laxativ ve stabilním režimu na začátku studie (s výjimkou období 24 hodin po začátku léčebného období).

Ve studiích V9222 a V9236 byla OIC potvrzena v zabíhacím období v délce 2 týdny a byla definována jako ≤ 5 SBM v průběhu 14 po sobě jdoucích dnů před randomizací a ≥ 1 z následujících

střevních příznaků ve ≥ 25 % všech BM bez ohledu na použití záchranných laxativ: nutný silný tlak při stolici, pocit neúplného vyprázdnění, tuhá nebo hrudkovitá stolice.

Průměrný věk pacientů ve studiích V9222 a V9236 byl 64,3 let; 51,8 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších; 39,4 % pacientů byly ženy; 97,1 % pacientů byli Japonci.

Pacientům s nádorovým onemocněním a OIC byly podávány naldemedin v dávce 200 mikrogramů nebo placebo po dobu 2 týdnů. Primárním cílovým parametrem ve studii V9236 a sekundárním cílovým parametrem, bez úpravy na multiplicitu, ve studii V9222 byl podíl SBM respondérů během léčebného období v délce 2 týdny. Respondér byl definován jako pacient s frekvencí ≥ 3 SBM za týden a se zvýšením frekvence o ≥ 1 SBM v průběhu 2 týdnů léčebného období oproti počáteční hodnotě.

Tabulka 5: Podíl SBM respondérů u pacientů s nádorovým onemocněním a OIC v průběhu 2 týdnů léčebného období (studie V9222 a V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedin (n = 58)	Placebo (n = 56)	Léčebný rozdíl [95% CI]	Naldemedin (n = 97)	Placebo (n = 96)	Léčebný rozdíl [95% CI]
Pacienti s odpovědí, 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 %]
Hodnota p*			<0,0001			<0,0001

*Statisticky významné: p-hodnoty stanoveny chí-kvadrát testem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rizmoic u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě obstrukce indukované opioidy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Doba mezi absorpcí a dosažením maximální plazmatické koncentrace naldemedinu podaného nalačno je přibližně 0,75 hodiny. Absolutní biologická dostupnost naldemedinu nebyla stanovena. Odhaduje se, že absolutní biologická dostupnost naldemedinu se pohybuje v rozmezí 20 % až 56 %.

Jídlo nemá klinicky významný vliv. Maximální plazmatická koncentrace byla snížena o 35 % a čas do dosažení maximální plazmatické koncentrace byl prodloužen z 0,75 hodiny při užití nalačno na 2,5 hodiny při užití po jídle, zatímco v ploše pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase nebyl pozorován významný rozdíl způsobený příjmem potravy. Vzhledem k těmto údajům je možné naldemedin užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Naldemedin se ve vysoké míře váže na bílkoviny krevního séra, převážně na humánní sérový albumin a v menším rozsahu také na $\alpha 1$ -kyselý glykoprotein a γ -globulin, přičemž průměrný poměr vazby na bílkoviny u člověka činí 93,2 %. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 155 litrů.

Biotransformace

Naldemedin se metabolizuje převážně prostřednictvím CYP3A na naldemedin, za minoritního přispění UGT1A3, jehož působením se tvoří naldemedin 3-G.

Po perorálním podání [14 C]-značeného naldemedinu byl hlavním metabolitem v plazmě naldemedin s relativní expozicí v porovnání s naldemedinem přibližně 9 až 13 %. Naldemedin 3-G byl v plazmě minoritním metabolitem s relativní expozicí v porovnání s naldemedinem méně než 3 %.

Naldemedin také podléhá štěpení v gastrointestinálním traktu za tvorby benzamidinu a karboxylové kyseliny naldemedinu.

V *in vitro* studiích při klinicky relevantních koncentracích nedošlo vlivem naldemedinu k inhibici hlavních enzymů CYP (zahrnujícího izoenzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A nebo CYP4A11) ani k inhibici přenašečů OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K nebo BSEP. Naldemedin nebyl příčinou významné indukce izoenzymů CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Proto se neočekává, že by léčba naldemedinem ovlivnila farmakokinetiku souběžně podávaných léků, které jsou substráty těchto enzymů a přenašečů.

Eliminace

Zdánlivý terminální poločas eliminace naldemedinu je přibližně 11 hodin a zdánlivá úplná clearance (CL/F) naldemedinu je 8,4 l/h. Po perorálním podání radioaktivně značeného naldemedinu se v případě [oxadiazol-¹⁴C]-naldemedinu vyloučilo 57,3 % dávky močí a 34,8 % stolicí a v případě [karbonyl-¹⁴C]-naldemedinu se vyloučilo 20,4 % dávky močí a 64,3 % stolicí. Přibližně 20 % dávky naldemedinu se vylučuje močí v nezměněné formě.

Linearita/nelinearita

Maximální plazmatická koncentrace a plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase se zvyšovaly téměř proporcionálně v závislosti na dávce v rozmezí dávek 0,1 až 100 mg. Mírný nárůst (1- až 1,3násobek) maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase byl pozorován po opakovaných dávkách podávaných jedenkrát denně nalačno po dobu 10 dnů.

Farmakokinetika v subpopulacích

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost a rasa

Populační farmakokinetickou analýzou údajů z klinických studií s naldemedinem nebyl identifikován klinicky významný vliv věku, pohlaví, tělesné hmotnosti ani rasy na farmakokinetiku naldemedinu.

Farmakokinetika naldemedinu v pediatrické populaci nebyla zkoumána (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) s nutností hemodialýzy byla zkoumána farmakokinetika naldemedinu po podání jednorázové dávky naldemedinu 200 mikrogramů a byla porovnána se zdravými subjekty s normální funkcí ledvin.

Farmakokinetika naldemedinu u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s ESRD s nutností hemodialýzy a u zdravých subjektů s normální funkcí ledvin byla podobná.

Plazmatické koncentrace naldemedinu u pacientů s ESRD s nutností hemodialýzy byly podobné, když byl naldemedin podán před hemodialýzou i po hemodialýze, což naznačuje, že naldemedin nebyl z krve hemodialýzou odstraněn.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater, klasifikovanou jako lehká (Child-Pugh třída A) nebo středně těžká (Child-Pugh třída B) byl zkoumán vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku naldemedinu po podání jednorázové dávky naldemedinu 200 mikrogramů v porovnání se zdravými subjekty s normální funkcí jater. Farmakokinetika naldemedinu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater a u zdravých subjektů s normální funkcí jater byla podobná. Vliv těžké poruchy funkce jater (Child-Pugh třída C) na farmakokinetiku naldemedinu nebyl hodnocen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů bylo pozorováno prodloužení fáze diestru při dávkách 10 mg/kg/den a vyšších, ale nebylo pozorováno při dávce 1 mg/kg/den (12 násobku expozice [AUC_{0-24hr}] u člověka při perorální dávce 200 mikrogramů). Vliv na estrální cyklus se při podání navržených terapeutických dávek nepovažuje za klinicky relevantní. Při dávkách až 1000 mg/kg/den (přesahujících 16 000násobně expozici [AUC_{0-24hr}] u člověka při perorální dávce 200 mikrogramů) nebyly pozorovány nežádoucí účinky na samčí ani samičí fertilitu a reprodukční výkonnost.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů jedna samice uhynula při porodu při dávce 1000 mg/kg/den a při dávkách 30 a 1000 mg/kg/den byly zaznamenány nízká laktace, menší hmotnostní přírůstky a snížený příjem krmiva. U mláďat byla při dávkách 30 a 1000 mg/kg/den pozorována snížení indexu viability 4. den po porodu a při dávce 1000 mg/kg/den byly pozorovány nízká tělesná hmotnost a opožděné rozvinutí ušního boltce. Při dávce 1 mg/kg/den (12 násobku expozice [AUC_{0-24hr}] u člověka při perorální dávce 200 mikrogramů) nebyly pozorovány nežádoucí účinky na prenatalní ani postnatalní vývoj.

U březích potkanů bylo pozorováno, že radioaktivita pocházející z [karbonyl-¹⁴C]-naldemedinu prostupuje placentou. Radioaktivita pocházející z [karbonyl-¹⁴C]-naldemedinu se vylučovala do mléka laktujících potkanů.

Ve studii juvenilní toxicity u potkanů, při stejných úrovních dávek, byla expozice juvenilních zvířat (PND 10) zvýšená ve srovnání s dospělými zvířaty (2,3 až 7,4 násobně). Navíc ke nepravidelnému estrálnímu cyklu, hyperplazii mléčné žlázy a změně vaginálních epiteliálních buněk na hlen sekretující buňky, které již byly pozorovány u dospělých zvířat (nejnižší testovaná dávka odpovídala rozpětí expozice 6 a více v závislosti na věku mláďat), byly pozorovány na vaječnicích nové histopatologické nálezy (terciární foikuly/luteální cysty) u všech testovaných dávek u samic potkana. Také bylo pozorováno vaginální otevření o tři dny dříve, což svědčí o časném nástupu sexuální zralosti, ale pouze při vysokých expozicích, které byly považovány za dostatečně vyšší než maximální expozice člověka při perorální dávce 200 mikrogramů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr obsahující 7, 10 nebo 14 potahovaných tablet.

Velikosti balení: 7, 10, 28, 30, 84 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. února 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rizmoic 200 mikrogramů potahované tablety

naldemedinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje naldemedinum 200 mikrogramů (jako naldemedini tosilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 potahovaných tablet

10 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rizmoic

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rizmoic 200 mikrogramů tablety

naldemedinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shionogi

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rizmoic 200 mikrogramů potahované tablety naldemedinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rizmoic a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rizmoic užívat
3. Jak se přípravek Rizmoic užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rizmoic uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rizmoic a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Rizmoic je naldemedin.

Rizmoic je přípravek, který se používá u dospělých k léčbě zácpy způsobené léky proti bolesti, které se označují jako opioidy (např. morfin, oxykodon, fentanyl, tramadol, kodein, hydromorfon, methadon).

Lék proti bolesti na bázi opioidů, který užíváte, může způsobit následující příznaky:

- méně časté vylučování stolice,
- tuhou stolicí,
- bolest břicha,
- bolest konečníku při vytlačování tuhé stolice,
- po vytlačení stolice pocit, jako byste stále neměli prázdná střeva.

Přípravek Rizmoic může být podáván pacientům používajícím opioidy z důvodu bolesti související s nádorovým onemocněním nebo dlouhodobě bolesti jiné než nádorového původu poté, co byli dříve léčeni projímadly.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rizmoic užívat

Neužívejte přípravek Rizmoic:

- jestliže jste alergický(á) na naldemedin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte neprůchodné nebo perforované (proděravělé) střevo nebo pokud je vysoké riziko, že by mohlo dojít k neprůchodnosti střeva, protože neprůchodnost může způsobit vznik otvoru ve střevní stěně.

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených bodů, **nepoužívejte** tento léčivý přípravek. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Rizmoic se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rizmoic se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte onemocnění, které může ovlivnit střevní stěnu, např.:
 - žaludeční vřed;
 - zvětšené tlusté střevo (tračník) z důvodu onemocnění, které se označuje jako Ogilvieho syndrom;
 - divertikulitidu (onemocnění, při kterém je ve střevě zánět);
 - nádorové onemocnění střeva nebo pobřišnice. Pobřišnice je blána vystýlající oblast, ve které se nachází střevo.
 - onemocnění způsobující těžký zánět v trávicí trubici jako Crohnova nemoc.
- jestliže máte nádorové onemocnění mozku nebo centrálního nervového systému, roztroušenou sklerózu nebo Alzheimerovu nemoc. Jestliže máte tato onemocnění a vyskytnou se u Vás abstinenční příznaky (viz bod 4) nebo pokud po užití přípravku obsahujícího opioid není Vaše bolest pod kontrolou, kontaktujte ihned svého lékaře.
- jestliže jste během uplynulých 3 měsíců prodělal(a) srdeční záchvat nebo pokud máte jiné závažné srdeční potíže, které způsobují každodenní příznaky.
- jestliže máte těžké onemocnění jater, jako je onemocnění jater v důsledku požívání alkoholu, virovou infekci jater nebo poruchu funkce jater.
- jestliže užíváte určité přípravky, např. itraconazol, k léčbě plísňových infekcí nebo antibiotikum označované jako rifampicin k léčbě tuberkulózy a dalších infekcí. Viz „Další léčivé přípravky a přípravek Rizmoic“.

Pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených bodů nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Rizmoic se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při užívání přípravku Rizmoic se ihned poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže se u Vás rozvine **silná, přetrvávající nebo zhoršující se bolest břicha**, protože to může být příznak tvorby otvoru ve střevní stěně a může jít o život ohrožující stav. Ihned informujte lékaře a přestaňte užívat přípravek Rizmoic.
- jestliže máte **příznaky abstinenčního syndromu** (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky), které se mohou rozvinout v rozmezí od minut do několika dnů po užití přípravku, jako je přípravek Rizmoic. Pokud se u Vás rozvinou abstinenční příznaky, přestaňte užívat přípravek Rizmoic a informujte svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytne **závažný průjem nebo bolest břicha**, sdělte to svému lékaři, aby Vás lékař mohl sledovat a léčit pomocí rehydratace (zavodnění) a vhodných léčivých přípravků, pokud to bude nutné.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen pro děti ani dospívající ve věku do 18 let, protože účinky tohoto léku nejsou u dětí a dospívajících známy.

Další léčivé přípravky a přípravek Rizmoic

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Jestliže užíváte některý z následujících přípravků, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Rifampicin, klarithromycin nebo telithromycin (antibiotika);
- Itraconazol nebo ketokonazol (přípravky k léčbě plísňových infekcí);
- Ritonavir, indinavir nebo sachinavir (přípravky proti infekci HIV);

- Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital (přípravky k léčbě epilepsie);
- Třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rostlinný lék používaný při léčbě deprese.

Použití těchto léčivých přípravků s přípravkem Rizmoic může ovlivnit způsob působení naldemedinu nebo znásobit jeho nežádoucí účinky.

Přípravek Rizmoic s pitím

Při užívání přípravku Rizmoic nesmíte pít velké množství grapefruitové šťávy.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Účinky tohoto léčivého přípravku u těhotných žen nejsou známy. Lékař Vám poradí, zda můžete užívat přípravek Rizmoic v těhotenství.

Nekojte během léčby přípravkem Rizmoic, protože není známo, zda se naldemedin vylučuje do mateřského mléka. Pokud již kojíte, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Rizmoic neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Rizmoic obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Rizmoic užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená dávka je jedna tableta o síle 200 mikrogramů jednou denně.
- Přípravek Rizmoic můžete užívat s projímadly nebo bez projímadel.
- Přípravek Rizmoic můžete užívat kdykoli během dne, s jídlem nebo mezi jídly. Jakmile však začnete přípravek užívat, užívejte ho každý den přibližně ve stejnou dobu.
- Před zahájením léčby přípravkem Rizmoic není nutná změna dávky léku obsahujícího opioidy.

Jestliže jste přestal(a) užívat léky obsahující opioidy

Jestliže jste přestal(a) užívat opioidy k tlumení bolesti, přestaňte užívat přípravek Rizmoic.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rizmoic, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rizmoic, než jste měl(a), informujte svého lékaře nebo navštivte nemocniční zařízení. Budou u Vás sledovány příznaky vysazení opioidů (viz bod 2, část „Upozornění a opatření“, a bod 4).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rizmoic

Jestliže zapomenete užít tabletu přípravku Rizmoic, užijte ji co nejdříve.

Pokud však do užití další dávky zbývá méně než 12 hodin, zapomenutou dávku vynechte a počkejte do doby, kdy máte užít další tabletu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rizmoic

Pokud přestanete užívat přípravek Rizmoic, zatímco užíváte opioidy, může to způsobit návrat zácpy. Pokud přestanete užívat přípravek Rizmoic, informujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne v jeden den kombinace 3 nebo více následujících abstinčních příznaků, přestaňte užívat přípravek Rizmoic a informujte svého lékaře.

- pocit deprese
- nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení
- bolavé svaly
- nadměrně slzící oči nebo rýma
- rozšířené zornice
- husí kůže
- pocení
- průjem
- zívání
- horečka
- neschopnost spát

Tento léčivý přípravek může mít následující nežádoucí účinky:

Jestliže léčíte přípravkem obsahujícím opioid chronickou (dlouhodobou) bolest jiného než nádorového původu.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů):

- Pokud u Vás dojde k závažné alergické reakci, přestaňte užívat přípravek Rizmoic a okamžitě vyhledejte lékaře nebo jed'te rovnou do nemocnice. Závažné alergické reakce zahrnují: otok rukou, chodidel, kotníků, tváře, rtů nebo hrdla, což může způsobit obtíže při polykání nebo dýchání, svědění kůže nebo kopřivku.

Časté (mohou postihnout až 1 ze 10 pacientů):

- průjem
- bolest břicha
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení

Jestliže léčíte přípravkem obsahujícím opioid nádorové onemocnění.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- průjem

Časté:

- bolest břicha

Není známo (frekvenci nelze určit z dostupných údajů)

- gastrointestinální perforace (otvor, který se vytvoří ve stěvné stěně)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rizmoic uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistrech za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byly tablety chráněny před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rizmoic obsahuje

- Jedna tableta obsahuje naldemedinum 200 mikrogramů (jako naldemedini tosilas).
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mannitol, sodná sůl kroskarmelosy (viz bod 2, část „Přípravek Rizmoic obsahuje sodík“) a magnesium-stearát.
Potahová vrstva: hypromelosa, mastek a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rizmoic vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rizmoic je kulatá, potahovaná tableta žluté barvy o průměru přibližně 6,5 mm, s vytištěným „222“ a logem Shionogi na jedné straně a „0,2“ na druhé straně.

Přípravek je dostupný v hliníkových blistrech obsahujících 7, 10 nebo 14 tablet.

Velikosti balení: 7, 10, 28, 30, 84 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.