

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rizmoic 200 μικρογραμμάρια επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 μικρογραμμάρια ναλδεμεδίνης (ως τοσυλικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλό, με διάμετρο περίπου 6,5 mm, κίτρινο δισκίο με ανάγλυφο το «222» και το λογότυπο Shionogi στη μία πλευρά και το «0,2» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rizmoic ενδείκνυται για τη θεραπεία της προκαλούμενης από οπιοειδή δυσκοιλιότητας (opioioid-induced constipation, OIC) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με καθαρτικό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της ναλδεμεδίνης είναι 200 μικρογραμμάρια (ένα δισκίο) ημερησίως.

Το Rizmoic μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς καθαρτικό(ά).

Μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, αλλά συνιστάται να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Δεν απαιτείται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος των αναλγητικών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rizmoic.

Το Rizmoic πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που διακοπεί η θεραπεία με το αναλγητικό οπιοειδές φαρμακευτικό προϊόν.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, η θεραπεία με ναλδεμεδίνη θα πρέπει να ξεκινά με προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας, ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά κατά την έναρξη της θεραπείας με ναλδεμεδίνη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αναλγητικά οπιοειδή φαρμακευτικά προϊόντα

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναλγητικό(ά) οπιοειδές(ή) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) σε ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από την ισοδύναμη δόση των 400 mg μορφίνης. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για τη δυσκοιλιότητα η οποία προκαλείται από τους μερικούς αγωνιστές των υποδοχέων μ των οπιοειδών (π.χ. βουπρενορφίνη).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ναλδεμεδίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Rizmoic θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη απόφραξη ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζουσας απόφραξης, λόγω της πιθανότητας διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, κατά τις οποίες η ναλδεμεδίνη χρησιμοποιούταν σε ασθενείς που διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. εκκολπωματική νόσος και υποκειμένες κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα ή περιτοναϊκές μεταστάσεις).

Η ναλδεμεδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζουσας απόφραξης, λόγω της πιθανότητας διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όσον αφορά τη χρήση της ναλδεμεδίνης σε ασθενείς με τυχόν παθήσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε απώλεια της ακεραιότητας του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. νόσος πεπτικού έλκους, σύνδρομο Ogilvie, κακοήθεια του γαστρεντερικού σωλήνα, νόσος του Crohn). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για κάθε ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη βαριάς μορφής, επίμονων ή επιδεινούμενων κοιλιακών συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται απόφραξη ή διάτρηση, η ναλδεμεδίνη πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό

Έχουν αναφερθεί κοιλιακές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κοιλιακό άλγος, έμετος και διάρροια) με το Rizmoic. Πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναφέρουν βαριά, επίμονα ή επιδεινούμενα συμπτώματα στον γιατρό τους. Σε περιπτώσεις βαριάς μορφής διάρροιας ή κοιλιακού άλγους, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και να λαμβάνει θεραπεία για την αφυδάτωση με επανυδάτωση και κατάλληλη θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο στέρησης οπιοειδών

Το σύνδρομο στέρησης οπιοειδών είναι ένα σύνολο τριών ή περισσότερων από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα: δυσφορική διάθεση, ναυτία ή έμετος, μυαλγίες, δακρύρροια ή ρινόρροια, διαστολή της κόρης ή ανόρθωση τριχών ή εφίδρωση, διάρροια, χασμουρητό, πυρετός ή αϋπνία. Το σύνδρομο στέρησης οπιοειδών συνήθως αναπτύσσεται σε διάστημα λεπτών έως αρκετών ημερών από τη χορήγηση ενός ανταγωνιστή οπιοειδών. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όσον αφορά τη στέρηση

οποειδών. Εάν εμφανιστεί σύνδρομο στέρησης οποειδών, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή να διακόπτει τη ναλδεμεδίνη και να επικοινωνεί με τον γιατρό του. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πιθανού συνδρόμου στέρησης οποειδών στο κλινικό πρόγραμμα της ναλδεμεδίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (π.χ. πρωτοπαθείς κακοήθειες του εγκεφάλου, μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) ή άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις, ενεργός σκλήρυνση κατά πλάκας, προχωρημένη νόσο Alzheimer) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου στέρησης οποειδών ή μειωμένης αναλγησίας. Η συνολική σχέση κινδύνου-οφέλους της ναλδεμεδίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε αυτούς τους ασθενείς με στενή παρακολούθηση για συμπτώματα στέρησης οποειδών.

Ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις

Η ναλδεμεδίνη δεν μελετήθηκε στο πλαίσιο προγράμματος κλινικών δοκιμών σε ασθενείς που είχαν πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου εντός διαστήματος 3 μηνών από τη διαλογή. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά κατά τη λήψη του Rizmoic.

Μια μελέτη του QTc που πραγματοποιήθηκε με τη ναλδεμεδίνη σε υγιείς εθελοντές δεν έδειξε καμία παράταση του διαστήματος QT. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις δεν αποκλείστηκαν από το πρόγραμμα κλινικών δοκιμών της ναλδεμεδίνης, με τον ΔΜΣ ≥ 30 kg/m² και το ιατρικό ιστορικό υπέρτασης ή/και δυσλιπιδαιμίας να αποτελούν τους πιο συχνά αναφερόμενους παράγοντες κινδύνου.

Βαριά ηπατική δυσλειτουργία

Η ναλδεμεδίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση της ναλδεμεδίνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση της ναλδεμεδίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ. χυμός γκρέιπφρουτ, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη) οδηγεί σε αύξηση της έκθεσης στη ναλδεμεδίνη και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A.

Η ταυτόχρονη χρήση της ναλδεμεδίνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A [π.χ. υπερίκο/βάλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη] οδηγεί σε μείωση της έκθεσης στη ναλδεμεδίνη και μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της ναλδεμεδίνης. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της ναλδεμεδίνης με μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. εφαιβιρένζη) δεν έχει τεκμηριωθεί και θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο και συνεπώς είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ναλδεμεδίνη

Η ναλδεμεδίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A με κάποια συνεισφορά από το UGT1A3 και αποτελεί υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (βλ. παράγραφο 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP3A

Η ιτρακοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A, αύξησε την έκθεση στη ναλδεμεδίνη 2,9 φορές, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A, όπως ο χυμός γκρέιπφρουτ, η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η ριτοναβίρη, η ινδιναβίρη, η σακουιναβίρη, η

τελιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη. Εάν η χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A είναι αναπόφευκτη, παρακολουθήστε για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση μέτριων αναστολέων του CYP3A, όπως η φλουκοναζόλη, μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της ναλδεμεδίνης στο πλάσμα. Εάν χρησιμοποιηθεί με μέτριους αναστολείς του CYP3A, παρακολουθήστε για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν υπάρχει κίνδυνος αλληλεπιδράσεων με την ταυτόχρονη χρήση ήπιων αναστολέων του CYP3A.

Αλληλεπίδραση με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A

Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A, μείωσε σημαντικά την έκθεση στη ναλδεμεδίνη κατά 83%.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A, όπως το υπερίκο/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη. Η ταυτόχρονη χρήση της ναλδεμεδίνης με μέτριους επαγωγείς (π.χ. εφαιβιρένζη) δεν έχει τεκμηριωθεί και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπίδραση με ισχυρούς αναστολείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της P-gp, όπως η κυκλοσπορίνη, μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ναλδεμεδίνης στο πλάσμα. Εάν η ναλδεμεδίνη χρησιμοποιηθεί με ισχυρούς αναστολείς της P-gp, παρακολουθήστε για ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της ναλδεμεδίνης στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση της ναλδεμεδίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επισπεύσει τη στέρηση οπιοειδών σε ένα έμβryo λόγω μη ανεπτυγμένου εμβρυϊκού αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Η ναλδεμεδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ναλδεμεδίνη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ναλδεμεδίνη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ναλδεμεδίνης στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σε θεραπευτικές δόσεις, τα περισσότερα οπιοειδή (π.χ. μορφίνη, μεπεριδίνη, μεθαδόνη) απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε ελάχιστες ποσότητες. Υπάρχει μια θεωρητική πιθανότητα ότι η ναλδεμεδίνη προκαλεί στέρηση οπιοειδών σε νεογνό που θηλάζει και του οποίου η μητέρα λαμβάνει αγωνιστή υποδοχέα οπιοειδών.

Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ναλδεμεδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σε ανθρώπους για την επίδραση της ναλδεμεδίνης στη γονιμότητα. Η ναλδεμεδίνη βρέθηκε ότι δεν έχει κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική απόδοση σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ναλδεμεδίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο και ΟΙΣ ήταν κοιλιακό άλγος (7,8%), διάρροια (5,9%), ναυτία (3,6%) και έμετος (1,1%). Η πλειονότητα

αυτών των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν χωρίς να διακοπεί η θεραπεία με ναλδεμεδίνη. Μία σοβαρή περίπτωση κοιλιακού άλγους και μία σοβαρή περίπτωση ναυτίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο και ΟΙC.

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με καρκίνο και ΟΙC ήταν διάρροια (24,5%) και κοιλιακό άλγος (3,9%). Η πλειονότητα αυτών των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν με τη θεραπεία. Αναφέρθηκαν δύο σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας σε ασθενείς με καρκίνο και ΟΙC.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με δισκία ναλδεμεδίνης 200 μικρογραμμαρίων σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο και ΟΙC και σε ασθενείς με καρκίνο και ΟΙC, που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες παρουσιάζονται στους πίνακες σύμφωνα με την ταξινόμηση οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο και δυσκοιλιότητα που προκαλείται από οπιοειδή

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία ^α	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Κοιλιακό άλγος ^β Ναυτία Έμετος			Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Σύνδρομο στέρησης οπιοειδών		

^αΠαρατηρήθηκε μία σοβαρή αναφορά αντίδρασης υπερευαισθησίας σε κλινικές μελέτες με ναλδεμεδίνη. Ο ασθενής ανέκαμψε μετά την απόσυρση από τη μελέτη

^βΠροτιμώμενοι όροι κατά MedDRA: κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και κοιλιακή δυσφορία

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα σε ασθενείς με καρκίνο και δυσκοιλιότητα που προκαλείται από οπιοειδή

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Κοιλιακό άλγος ^α		Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Σύνδρομο στέρησης οπιοειδών	

^αΠροτιμώμενοι όροι κατά MedDRA: κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και κοιλιακή δυσφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο στέρησης οπιοειδών

Πιθανό σύνδρομο στέρησης οπιοειδών, που ορίζεται ως τουλάχιστον τρεις ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανώς σχετιζόμενες με τη στέρηση οπιοειδών οι οποίες παρουσιάστηκαν την ίδια ημέρα και δεν σχετίζονταν αποκλειστικά με το γαστρεντερικό σύστημα, εμφανίστηκαν στο 0,8% (9/1.163) των ασθενών με χρόνια μη καρκινικό πόνο και ΟΙC που λάμβαναν ναλδεμεδίνη σε σύγκριση με το 0,2% (2/1.165) των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από τη θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή, και 0,6% (1/155) των ασθενών με καρκίνο και ΟΙC που λάμβαναν 200 μικρογραμμάρια ναλδεμεδίνης σε σύγκριση με 0% (0/152) των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, υπεριδρωσία, ρίγη, αυξημένη δακρύρροια, ερυθρότητα/έξαψη, πυρεξία, παρμός, αίσθηση ψυχρού, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, αρθραλγία, μυαλγία και ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία και έμετος ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο και ΟΙC και με ασθενείς με καρκίνο και ΟΙC. Η πλειονότητα αυτών των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν με τη θεραπεία. Το ποσοστό διακοπής λόγω οφειλόμενων στη θεραπεία γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών με 200 μικρογραμμάρια ναλδεμεδίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 3,2% και 1%, αντίστοιχα, σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο και ΟΙC και 4,5% και 0%, αντίστοιχα, για ασθενείς με καρκίνο και ΟΙC.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υγιείς εθελοντές

Μια εφάπαξ δόση ναλδεμεδίνης έως και 100 mg και πολλαπλές δόσεις έως και 30 mg/ημέρα για 10 ημέρες χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές σε κλινικές μελέτες. Παρατηρήθηκαν δόσοξεαρτώμενες αυξήσεις στις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με το γαστρεντερικό, συμπεριλαμβανομένων του κοιλιακού άλγους, της διάρροιας και της ναυτίας. Αυτές ήταν ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα και υποχώρησαν.

Ασθενείς με ΟΙC

Μια εφάπαξ δόση ναλδεμεδίνης (0,01 mg έως 3 mg) και πολλαπλές δόσεις 0,4 mg/ημέρα χορηγήθηκαν σε ασθενείς με ΟΙC σε κλινικές μελέτες. Ένας ασθενής που έλαβε μια εφάπαξ δόση ναλδεμεδίνης του 1 mg εμφάνισε βαριάς μορφής σύνδρομο στέρησης φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων της ναυτίας και των στομαχικών κραμπών, και του χορηγήθηκε εσομεπραζόλη και ονδανσετρόνη για τη ναυτία και υδροχλωρική μιδαζολάμη για τις στομαχικές κράμπες. Τα συμπτώματα υποχώρησαν. Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με ΟΙC στους οποίους χορηγήθηκαν 0,4 mg/ημέρα (διπλάσια από τη συνιστώμενη δόση) σε διάστημα 4 εβδομάδων παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση σχετιζόμενων με το γαστρεντερικό ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας και του κοιλιακού άλγους συχνά εντός 1-2 ημερών μετά την αρχική χορήγηση δόσης.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη ναλδεμεδίνη. Η ναλδεμεδίνη δεν απομακρύνεται από τον οργανισμό μέσω αιμοκάθαρσης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανά σημεία και συμπτώματα συνδρόμου στέρησης οπιοειδών (βλ. παράγραφο 4.4) και να τους παρέχεται κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη δυσκοιλιότητα, περιφερικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών, κωδικός ATC: A06AH05.

Μηχανισμός δράσης

Η ναλδεμεδίνη αποτελεί ανταγωνιστή της δέσμευσης των οπιοειδών στους μ -, δ - και κ -υποδοχείς οπιοειδών. Η ναλδεμεδίνη λειτουργεί ως περιφερικά δρών ανταγωνιστής των μ -υποδοχέων των οπιοειδών στους ιστούς, όπως ο γαστρεντερικός σωλήνας, μειώνοντας κατά συνέπεια τη δυσκοιλιότητα που προκαλούν τα οπιοειδή χωρίς να αναστρέφει τις επιδράσεις των οπιοειδών που μεσολαβούνται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Η ναλδεμεδίνη είναι ένα παράγωγο της ναλτρεξόνης στην οποία έχει προστεθεί μια πλευρική αλυσίδα η οποία αυξάνει το μοριακό βάρος και το εμβαδόν πολικής επιφάνειας, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ικανότητά της να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η διείσδυση της ναλδεμεδίνης στο ΚΝΣ αναμένεται να είναι αμελητέα στη συνιστώμενη δόση. Επιπλέον, η ναλδεμεδίνη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp), πράγμα που επίσης μπορεί να σχετίζεται με τη μείωση της διείσδυσης της ναλδεμεδίνης στο ΚΝΣ. Βάσει αυτού, η ναλδεμεδίνη αναμένεται να ασκήσει τη δράση της κατά της δυσκοιλιότητας στα οπιοειδή χωρίς να αναστρέφει τις αναλγητικές επιδράσεις των οπιοειδών που μεσολαβούνται από το ΚΝΣ.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ναλδεμεδίνης έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με χρόνιο μη καρκινικό πόνο και ΟΙC και σε ασθενείς με καρκίνο και ΟΙC.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με χρόνιο μη καρκινικό πόνο και ΟΙC

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ναλδεμεδίνης αξιολογήθηκαν σε δύο πανομοιότυπες, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων (Μελέτες V9231 και V9232) στις οποίες η ναλδεμεδίνη χρησιμοποιήθηκε χωρίς καθαρτικά και σε μια τρίτη μακροχρόνια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων (Μελέτη V9235) στην οποία χρησιμοποιήθηκε ναλδεμεδίνη με ή χωρίς σταθερή θεραπεία με καθαρτικά σε ασθενείς με χρόνιο μη καρκινικό πόνο και ΟΙC.

Ασθενείς που λάμβαναν σταθερή ημερήσια δόση ισοδύναμη του οπιοειδούς μορφίνη ≥ 30 mg για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την ένταξη και αυτοαναφερόμενη ΟΙC ήταν επιλέξιμοι για συμμετοχή.

Στις Μελέτες V9231 και V9232, η ΟΙC επιβεβαιώθηκε κατά τη διάρκεια μιας προκαταρκτικής περιόδου 2 εβδομάδων και ορίστηκε ως μέχρι 4 αυθόρμητες κενώσεις κατά το μέγιστο συνολικά για χρονικό διάστημα 14 διαδοχικών ημερών και < 3 αυθόρμητες κενώσεις σε μια συγκεκριμένη εβδομάδα με τουλάχιστον το 25% των αυθόρμητων κενώσεων να σχετίζεται με μία ή περισσότερες από τις παρακάτω καταστάσεις: (1) έντονη προσπάθεια για κένωση, (2) σκληρά ή σκυβαλώδη κόπρανα, (3) αίσθηση ατελούς κένωσης και (4) αίσθηση ορθοπρωκτικής απόφραξης. Στη Μελέτη V9235, η ΟΙC επιβεβαιώθηκε κατά τη διάρκεια μιας προκαταρκτικής περιόδου 2 εβδομάδων και ορίστηκε ως μέχρι 4 αυθόρμητες κενώσεις κατά το μέγιστο συνολικά για χρονικό διάστημα 14 διαδοχικών ημερών και < 3 αυθόρμητες κενώσεις σε μια συγκεκριμένη εβδομάδα.

Ως αυθόρμητη κένωση ορίστηκε η κένωση χωρίς τη λήψη διεγερτικού καθαρτικού εντός των τελευταίων 24 ωρών.

Στις Μελέτες V9231 και V9232, οι ασθενείς έπρεπε είτε να μη χρησιμοποιούν καθαρτικά είτε να είναι πρόθυμοι να διακόψουν τη χρήση καθαρτικών τη στιγμή της διαλογής και να είναι πρόθυμοι να χρησιμοποιήσουν μόνο τα παρεχόμενα διεγερτικά καθαρτικά κατά τη διάρκεια των περιόδων διαλογής και θεραπείας. Όλοι οι συμμετέχοντες της μελέτης είχαν λάβει προηγουμένως καθαρτικά για τη θεραπεία της ΟΙC. Στη Μελέτη V9235, σε ασθενείς υπό σταθερό σχήμα με καθαρτικό κατά τη διαλογή (52,4%) επιτράπηκε η συνέχιση της χρήσης του ίδιου σχήματος χωρίς αλλαγή καθ' όλη τη

διάρκεια της μελέτης. Στην προκαταρκτική περίοδο και την περίοδο θεραπείας και για τις τρεις μελέτες, η βισακοδύλη χρησιμοποιήθηκε ως διεγερτικό καθαρτικό αν οι ασθενείς δεν είχαν κένωση για 72 ώρες και τους επιτράπηκε η εφάπαξ χρήση κλύσματος, εάν μετά από 24 ώρες λήψης βισακοδύλης δεν είχαν ακόμα κένωση.

Ασθενείς με ενδείξεις σημαντικών δομικών ανωμαλιών του γαστρεντερικού σωλήνα δεν εντάχθηκαν σε αυτές τις μελέτες.

Συνολικά 547 ασθενείς στη Μελέτη V9231, 551 ασθενείς στη Μελέτη V9232 και 1.246 στη Μελέτη V9235 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν 200 μικρογραμμάρια ναλδεμεδίνης ή εικονικό φάρμακο εφάπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες στις Μελέτες V9231 και V9232, για 52 εβδομάδες στη Μελέτη V9235.

Στις Μελέτες V9231, V9232 και V9235, ο μέσος όρος ηλικίας των ατόμων σε αυτές τις τρεις μελέτες ήταν τα 53,2 έτη. 14,8% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, 62,0% ήταν γυναίκες, 80,2% ήταν λευκοί.

Στη Μελέτη V9231, οι τρεις πιο κοινοί τύποι άλγους ήταν η οσφυαλγία (62,0%), η αυχεναλγία (8,3%) και η οστεοαρθρίτιδα (5,3%). Στη μελέτη V9232, αυτοί ήταν η οσφυαλγία (53,6%), το άλγος (10,2%) και η αρθραλγία (7,8%). Στη μελέτη V9235, οι τρεις πιο κοινοί τύποι άλγους ήταν η οσφυαλγία (58,0%), η οστεοαρθρίτιδα (9,5%) και η αυχεναλγία (8,1%).

Πριν την ένταξη, οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν το τρέχον οπιοειδές τους κατά μέσο όρο για 5 χρόνια. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις Μελέτες V9231, V9232 και V9235 λάμβαναν ένα ευρύ φάσμα οπιοειδών.

Η μέση, ισοδύναμη του οπιοειδούς μορφίνη, ημερήσια δοσολογία κατά την έναρξη ήταν 132,42 mg, 120,93 mg, καθώς και 122,06 mg την ημέρα για τις Μελέτες V9231, V9232 και V9235, αντίστοιχα. Οι μέσες αρχικές τιμές των αυθόρμητων κενώσεων ήταν 1,31, 1,17 και 1,60, για τις Μελέτες V9231, V9232 και V9235, αντίστοιχα.

Το πρωτεύον τελικό σημείο για τις Μελέτες V9231 και V9232 ήταν το ποσοστό των ανταποκριθέντων σε αυθόρμητες κενώσεις, το οποίο ορίστηκε ως: ≥ 3 αυθόρμητες κενώσεις την εβδομάδα και μεταβολή από την αρχική τιμή κατά ≥ 1 αυθόρμητη κένωση την εβδομάδα για τουλάχιστον 9 από τις 12 εβδομάδες της μελέτης και 3 από τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη V9235 ήταν η μεταβολή στη συχνότητα των κενώσεων ανά εβδομάδα από την έναρξη μέχρι τις Εβδομάδες 12, 24, 36 και 52.

Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα θεραπείας της ναλδεμεδίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου για το πρωτεύον τελικό σημείο στις Μελέτες V9231 και V9232 (βλ. Πίνακα 3).

Υπήρξαν 4 δευτερεύοντα τελικά σημεία στις Μελέτες V9231 και V9232 (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Κλινικά αποτελέσματα για τις μελέτες V9231 και V9232

	V9231		V9232	
	Ναλδεμεδίνη (N=273)	Εικονικό φάρμακο (N=272)	Ναλδεμεδίνη (N=276)	Εικονικό φάρμακο (N=274)
Ποσοστό ανταποκριθέντων σε αυθόρμητες κενώσεις	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας	13,0% (ΔΕ 95%: 4,8%, 21,3%, p=0,0020*)		18,9% (ΔΕ 95%: 10,8%, 27,0%, p<0,0001*)	

	V9231		V9232	
	Ναλδεμεδίνη (N=273)	Εικονικό φάρμακο (N=272)	Ναλδεμεδίνη (N=276)	Εικονικό φάρμακο (N=274)
Μεταβολή στη συχνότητα των αυθόρμητων κενώσεων ανά εβδομάδα (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων)				
Από την έναρξη μέχρι τις τελευταίες 2 εβδομάδες θεραπείας**	3,42	2,12	3,56	2,16
Από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
Μεταβολή στη συχνότητα των πλήρων αυθόρμητων κενώσεων ανά εβδομάδα (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων)				
Από την έναρξη μέχρι τις τελευταίες 2 εβδομάδες θεραπείας**	2,58	1,57	2,77	1,62
Μεταβολή στη συχνότητα των αυθόρμητων κενώσεων χωρίς έντονη προσπάθεια ανά εβδομάδα (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων)				
Από την έναρξη μέχρι τις τελευταίες 2 εβδομάδες θεραπείας***	1,46	0,73	1,85	1,10

ΔΕ=Διάστημα εμπιστοσύνης

*Στατιστικά σημαντική: τιμές p με βάση τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel.

** p<0,0001

*** p=0,0003 για τη μελέτη V9231 και p=0,0011 για τη μελέτη V9232

Για τη Μελέτη V9235, η αποτελεσματικότητα της ναλδεμεδίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκε ως δευτερεύον τελικό σημείο από τη συχνότητα των κενώσεων, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Μεταβολή στη συχνότητα των κενώσεων ανά εβδομάδα από την έναρξη έως κάθε επίσκεψη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων), πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT) στη μελέτη V9235

	Ναλδεμεδίνη (N=621)	Εικονικό φάρμακο (N=620)
Μέση συχνότητα κενώσεων κατά την έναρξη	2,02	2,02
Μεταβολή στη συχνότητα των κενώσεων ανά εβδομάδα		
Εβδομάδα 12*	3,70	2,42
Εβδομάδα 24*	3,77	2,77
Εβδομάδα 36*	3,88	2,88
Εβδομάδα 52*	3,92	2,92

*ονομαστική p≤0,0001

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αξιολογήθηκαν επίσης στις υποομάδες των ανεπαρκώς ανταποκριθέντων σε καθαρτικά (laxative inadequate responders, LIR) και των μη LIR.

Στις Μελέτες V9231 και V9232, οι ασθενείς που, με βάση τα αρχεία συγχορηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών, λάμβαναν θεραπεία με καθαρτικό πριν από την εισαγωγή τους στη μελέτη και οι οποίοι σταμάτησαν τη χρήση του εντός 30 ημερών πριν από τη διαλογή, και είχαν αυτοαναφερόμενη OIC, θεωρήθηκαν LIR.

Επιπλέον, οι ασθενείς που δεν έλαβαν καθαρτικά εντός 30 ημερών πριν από τη διαλογή και έλαβαν μόνο διεγερτικά καθαρτικά κατά ή μετά τη διαλογή θεωρήθηκαν μη LIR. Ο αριθμός των ασθενών στις υποομάδες LIR και μη LIR ήταν 629 (ναλδεμεδίνη: 317 και εικονικό φάρμακο: 312) και 451 (ναλδεμεδίνη: 223 και εικονικό φάρμακο: 228) για τις συγκεντρωτικές Μελέτες V9231 και V9232. Όλοι οι συμμετέχοντες της μελέτης είχαν λάβει προηγουμένως καθαρτικά σε κάποια στιγμή για τη θεραπεία της OIC πριν από την ένταξη στις δοκιμές V9231 ή V9232.

Στην υποομάδα LIR, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ανταποκριθέντων με τη ναλδεμεδίνη (46,4%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (30,2%) και η διαφορά μεταξύ των ομάδων (16,2%) ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$).

Στην υποομάδα μη LIR, σε συμφωνία με τα αποτελέσματα στην υποομάδα LIR, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ανταποκριθέντων με τη ναλδεμεδίνη (54,3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38,9%) και η διαφορά μεταξύ των ομάδων (15,6%) ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,0009$).

Για τη Μελέτη V9235, τα δεδομένα μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας, που ορίστηκαν ως η μεταβολή στη συχνότητα των κενώσεων στην εβδομάδα 52 από την έναρξη και αξιολογήθηκαν ως δευτερεύον τελικό σημείο, έδειξαν ότι τα άτομα στην ομάδα της ναλδεμεδίνης παρουσίασαν βελτιώσεις στη συχνότητα των κενώσεων σε σύγκριση με τα άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε αμφότερες τις υποομάδες LIR (3,10 έναντι 1,90, $p = 0,0210$) και μη LIR (4,26 έναντι 3,39, $p = 0,1349$).

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο και OIC

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ναλδεμεδίνης αξιολογήθηκαν επίσης σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (V9222 και V9236) σε ασθενείς με καρκίνο και OIC.

Τα άτομα απαιτήθηκε να λαμβάνουν θεραπεία με οπιοειδή για ≥ 14 ημέρες πριν από τη διαλογή και έπρεπε να λαμβάνουν σταθερή δόση. Οι μελέτες περιλάμβαναν περίοδο διαλογής διάρκειας 2 εβδομάδων, περίοδο θεραπείας διάρκειας 2 εβδομάδων και περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 4 εβδομάδων. Για τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καθαρτικό κατά την επίσκεψη διαλογής, έπρεπε να συνεχιστεί σε μια σταθερή δόση μέχρι το τέλος της περιόδου θεραπείας. Επιτράπηκε στους ασθενείς η λήψη διεγερτικού(ών) καθαρτικού(ών), ανάλογα με τις ανάγκες, ανεξάρτητα από τη λήψη σταθερού σχήματος με καθαρτικό κατά την έναρξη (εκτός από τις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της περιόδου θεραπείας).

Στις μελέτες V9222 και V9236, η OIC επιβεβαιώθηκε μέσα από προκαταρκτική περίοδο διάρκειας 2 εβδομάδων και ορίστηκε ως ≤ 5 αυθόρμητες κενώσεις κατά τη διάρκεια των 14 διαδοχικών ημερών πριν από την τυχαιοποίηση και ≥ 1 από τα παρακάτω συμπτώματα του εντέρου σε $\geq 25\%$ όλων των κενώσεων ανεξάρτητα από τη χρήση διεγερτικών καθαρτικών: παρουσία έντονης προσπάθειας κατά την κένωση, αίσθημα ατελούς εκκένωσης, αφόδευση σκληρών κοπράνων ή κοπράνων σε σχήμα σβόλου.

Στις Μελέτες V9222 και V9236, η μέση ηλικίας των ατόμων ήταν τα 64,3 έτη. 51,8% ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω, 39,4% ήταν γυναίκες και 97,1% ήταν λευκοί.

Χορηγήθηκαν 200 μικρογραμμάρια ναλδεμεδίνης ή εικονικού φαρμάκου για 2 εβδομάδες σε καρκινοπαθείς με OIC. Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης V9236 και το δευτερεύον τελικό σημεία, χωρίς προσαρμογή πολλαπλότητας, για τη Μελέτη V9222 ήταν το ποσοστό των ανταποκριθέντων σε αυθόρμητες κενώσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 2 εβδομάδων. Ως ανταποκριθείς ορίστηκε ο ασθενής με συχνότητα ≥ 3 αυθόρμητων κενώσεων ανά εβδομάδα και μια

αύξηση από την αρχική τιμή ≥ 1 αυθόρμητης κένωσης ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 2 εβδομάδων.

Πίνακας 5. Ποσοστό ανταποκριθέντων σε αυθόρμητες κενώσεις σε ασθενείς με καρκίνο και ΟΙC κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 2 εβδομάδων (Μελέτες V9222 και V9236)

	V9222			V9236		
	Ναλδεμεδίνη (N=58)	Εικονικό φάρμακο (N=56)	Διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπειάς [ΔΕ 95%]	Ναλδεμεδίνη (N=97)	Εικονικό φάρμακο (N=96)	Διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπειάς [ΔΕ 95%]
Ανταποκριθέντες ασθενείς, 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%]
Τιμή p *			<0,0001			<0,0001

*Στατιστικά σημαντική: τιμές p με βάση τον έλεγχο χ^2 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rizmoic σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της προκαλούμενης από οπιοειδή δυσκοιλιότητας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ναλδεμεδίνη απορροφάται ταχέως, με χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα 0,75 ώρες περίπου σε κατάσταση νηστείας. Δεν έχει τεκμηριωθεί η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ναλδεμεδίνης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ναλδεμεδίνης εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 20% έως 56%.

Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της τροφής. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μειώθηκε κατά 35% και ο χρόνος έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατάθηκε από 0,75 ώρες σε κατάσταση νηστείας σε 2,5 ώρες σε κατάσταση σίτισης, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά από τη λήψη τροφής στο εμβάδον κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου. Με βάση τα δεδομένα αυτά, η ναλδεμεδίνη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η ναλδεμεδίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες ορού, κυρίως στην ανθρώπινη λευκωματίνη ορού και σε μικρότερο βαθμό στην α_1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη και τη γ -σφαιρίνη, με μέσο ποσοστό πρωτεϊνικής δέσμευσης στον άνθρωπο της τάξης του 93,2%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 155 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η ναλδεμεδίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A σε νορ-ναλδεμεδίνη, με μικρή συνεισφορά από το UGT1A3 για τον σχηματισμό ναλδεμεδίνης 3-G.

Μετά την από στόματος χορήγηση [14C]-σημασμένης ναλδεμεδίνης, ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα ήταν η νορ-ναλδεμεδίνη, με σχετική έκθεση σε σύγκριση με τη ναλδεμεδίνη περίπου 9 έως 13%. Η ναλδεμεδίνη 3-G ήταν ένας ήσσονος σημασίας μεταβολίτης στο πλάσμα, με σχετική έκθεση στη ναλδεμεδίνη μικρότερη του 3%.

Η ναλδεμεδίνη υπόκειται επίσης σε διάσπαση στον γαστρεντερικό σωλήνα για τον σχηματισμό βενζαμιδίνης και καρβοξυλικού οξέος ναλδεμεδίνης.

Σε *in vitro* μελέτες σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, η ναλδεμεδίνη δεν ανέστειλε τα κύρια ένζυμα του CYP (συμπεριλαμβανομένων των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ή CYP4A11) και δεν αποτελεί αναστολέα των μεταφορέων OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K ή BSEP. Η ναλδεμεδίνη δεν προκάλεσε σημαντική επαγωγή των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Συνεπώς, η θεραπεία με ναλδεμεδίνη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων και των μεταφορέων

Αποβολή

Η φαινόμενη τελική ημιζωή για την αποβολή της ναλδεμεδίνης είναι κατά προσέγγιση 11 ώρες και η φαινόμενη συνολική κάθαρση της ναλδεμεδίνης είναι 8,4 L/h. Μετά την από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης ναλδεμεδίνης, το 57,3% και το 34,8% της δόσης απεκκρίθηκαν στα ούρα και τα κόπρανα για την [οξαδιαζολο-¹⁴C]-ναλδεμεδίνη και το 20,4% και το 64,3% της δόσης απεκκρίθηκαν ως [καρβονυλ-¹⁴C]-ναλδεμεδίνη στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα. Περίπου το 20% της δόσης της ναλδεμεδίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου αυξήθηκαν με τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης εντός του εύρους δόσης του 0,1 έως 100 mg. Παρατηρήθηκαν μικρή συσσώρευση (1 έως 1,3 φορές) για μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου μετά από εφάπαξ ημερήσια χορήγηση πολλαπλής δόσης σε κατάσταση νηστείας για 10 ημέρες.

Φαρμακοκινητική σε υποπληθυσμούς

Ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος και φυλή

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού από κλινικές μελέτες με ναλδεμεδίνη δεν εντόπισε μια κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας, του φύλου, του σωματικού βάρους ή της φυλής στη φαρμακοκινητική της ναλδεμεδίνης.

Η φαρμακοκινητική της ναλδεμεδίνης δεν έχει μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ναλδεμεδίνης μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 200 μικρογραμμαρίων μελετήθηκε σε άτομα με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που απαιτεί αιμοκάθαρση, και σε σύγκριση με υγιή άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της ναλδεμεδίνης μεταξύ ατόμων με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία, ή ατόμων με ESRD που απαιτεί αιμοκάθαρση, και υγιών ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ήταν παρόμοια.

Οι συγκεντρώσεις της ναλδεμεδίνης στο πλάσμα σε άτομα με ESRD που απαιτεί αιμοκάθαρση ήταν παρόμοιες όταν χορηγήθηκε ναλδεμεδίνη είτε πριν είτε μετά την αιμοκάθαρση, υποδεικνύοντας ότι η ναλδεμεδίνη δεν απομακρύνθηκε από το αίμα μέσω αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης 200 μικρογραμμαρίων ναλδεμεδίνης μελετήθηκε σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία κατηγοριοποιημένη ως ήπια (τάξη A κατά Child-Pugh) ή μέτρια (τάξη B κατά Child-Pugh) και σε σύγκριση με υγιή άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική της ναλδεμεδίνης μεταξύ ατόμων με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και υγιών ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ήταν παρόμοια. Η επίδραση της βαριάς ηπατικής δυσλειτουργίας (τάξη C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της ναλδεμεδίνης δεν αξιολογήθηκε.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Στη μελέτη γονιμότητας αρουραίων και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, παρατηρήθηκε παράταση του δίοιστρου στα 10 mg/kg/ημέρα και άνω, αλλά δεν παρατηρήθηκε στο 1 mg/kg/ημέρα (12 φορές η έκθεση [AUC_{0-24hr}] στον άνθρωπο σε από στόματος δόση των 200 μικρογραμμαρίων). Η επίδραση στον οιστρικό κύκλο δεν θεωρείται κλινικά σχετική στην προτεινόμενη θεραπευτική δόση. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών και στην αναπαραγωγική απόδοση σε δόση έως και 1.000 mg/kg/ημέρα (πάνω από 16.000 φορές η έκθεση [AUC_{0-24hr}] στον άνθρωπο σε από στόματος δόση των 200 μικρογραμμαρίων).

Στη μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, μία μητέρα απεβίωσε κατά τον τοκετό στα 1.000 mg/kg/ημέρα και παρατηρήθηκε φτωχός θηλασμός, καταστολή της αύξησης του σωματικού βάρους και μείωση στην κατανάλωση τροφής στα 30 και τα 1.000 mg/kg/ημέρα. Παρατηρήθηκαν μειώσεις στον δείκτη βιωσιμότητας την Ημέρα 4 μετά τη γέννηση στα 30 και τα 1.000 mg/kg/ημέρα, και παρατηρήθηκαν χαμηλά σωματικά βάρη και καθυστερημένη αποκόλληση του πτερυγίου του αυτιού από το κεφάλι στα 1.000 mg/kg/ημέρα σε νεογνά. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη στο 1 mg/kg/ημέρα (12 φορές η έκθεση [AUC_{0-24hr}] στον άνθρωπο σε από στόματος δόση των 200 μικρογραμμαρίων).

Παρατηρήθηκε μεταφορά μέσω πλακούντα της προερχόμενης από την [καρβονυλ-¹⁴C] -ναλδεμεδίνη ραδιενέργειας σε εγκύους αρουραίους. Η προερχόμενη από την [καρβονυλ-¹⁴C] -ναλδεμεδίνη ραδιενέργεια απεκκρίθηκε στο γάλα σε θηλάζοντες αρουραίους.

Σε μελέτες τοξικότητας νεαρών ζώων σε αρουραίους, στα ίδια δοσολογικά επίπεδα, η έκθεση στα νεαρά ζώα (PND 10) αυξήθηκε σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα (2,3 έως 7,4 φορές). Παρατηρήθηκαν νέα ιστοπαθολογικά ευρήματα σε όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν σε θηλυκούς αρουραίους στις ωοθήκες (τριτογενή ωοθυλάκια/ωχρινικές κύστεις), επιπλέον των ακανόνιστων οιστρικών κύκλων, της υπερπλασίας του μαστικού αδένος και του σχηματισμού κυττάρων που εκκρίνουν βλέννη, τα οποία είχαν ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικα ζώα (η χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε αντιστοιχούσε σε ένα περιθώριο έκθεσης 6 ή μεγαλύτερο, ανάλογα με την ηλικία των νεογνών). Παρατηρήθηκε επίσης άνοιγμα του κόλπου τρεις ημέρες νωρίτερα, το οποίο ήταν ενδεικτικό μιας πρώιμης έναρξης της σεξουαλικής ωριμότητας, αλλά μόνο σε υψηλές εκθέσεις που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από τη μέγιστη έκθεση του ανθρώπου σε από στόματος δόση 200 μικρογραμμαρίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη

Τάλκης

Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει 7, 10 ή 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μεγέθη συσκευασίας των 7, 10, 28, 30, 84 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Φεβρουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκρισή.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rizmoic 200 μικρογραμμάρια επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ναλδεμεδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 μικρογραμμάρια ναλδεμεδίνης (ως τοσυλικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1291/001	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/18/1291/002	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/18/1291/003	84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/18/1291/004	10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/18/1291/005	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/18/1291/006	100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rizmoic

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rizmoic 200 μικρογραμμάρια δισκία

ναλδεμεδίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shionogi

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rizmoic 200 μικρογραμμάρια επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ναλδεμεδίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rizmoic και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rizmoic
3. Πώς να πάρετε το Rizmoic
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rizmoic
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rizmoic και ποια είναι η χρήση του

Το Rizmoic περιέχει τη δραστική ουσία ναλδεμεδίνη.

Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία της δυσκοιλιότητας που προκαλείται από παυσίπονα, που ονομάζονται οπιοειδή (π.χ. μορφίνη, οξυκωδόνη, φαιντανύλη, τραμαδόλη, κωδεΐνη, υδρομορφόνη, μεθαδόνη).

Το αναλγητικό οπιοειδές φάρμακό σας μπορεί να προκαλέσει τα παρακάτω συμπτώματα:

- μείωση στη συχνότητα των κενώσεων
- σκληρά κόπρανα
- στομαχόπονο
- πόνο στο ορθό όταν πιέζετε για την έξοδο των σκληρών κοπράνων
- μια αίσθηση ότι το έντερο δεν έχει ακόμα αδειάσει μετά από μια κένωση.

Το Rizmoic μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ένα οπιοειδές φάρμακο για τον καρκινικό πόνο ή τον μακροχρόνιο μη καρκινικό πόνο, αφού έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με καθαρτικό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rizmoic

Μην πάρετε το Rizmoic:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ναλδεμεδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση απόφραξης ή διάτρησης του εντέρου σας ή εάν υπάρχει υψηλός κίνδυνος απόφραξης του εντέρου σας, καθώς μια απόφραξη μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη τρύπας στο τοίχωμα του εντέρου.

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο σε περίπτωση που ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rizmoic.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας **πριν πάρετε** το Rizmoic:

- εάν πάσχετε από νόσο που μπορεί να επηρεάσει το τοίχωμα του εντέρου σας, όπως:
 - έλκος στομάχου,
 - διογκωμένο παχύ έντερο εξαιτίας μιας νόσου που είναι γνωστή ως σύνδρομο Ogilvie,
 - εκκολπωματίτιδα (νόσος στην οποία το έντερό σας έχει φλεγμονή),
 - καρκίνος του εντέρου ή του περιτόναιου. Το περιτόναιο είναι ο υμένας της περιοχής του εντέρου σας.
 - μια νόσος που προκαλεί σοβαρή φλεγμονή της πεπτικής οδού, όπως η νόσος του Crohn.
- εάν έχετε καρκίνο του εγκεφάλου ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, σκλήρυνση κατά πλάκας ή νόσο Alzheimer. Εάν έχετε αυτές τις παθήσεις και αναπτύξετε συμπτώματα στέρησης οπιοειδών (βλ. παράγραφο 4) ή εάν το οπιοειδές φάρμακο δεν ελέγχει πλέον τον πόνο σας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή εντός των τελευταίων 3 μηνών ή εάν έχετε άλλα έντονα προβλήματα με την καρδιά σας που προκαλούν καθημερινά συμπτώματα
- εάν έχετε ηπατική νόσο βαριάς μορφής, όπως αλκοολική ηπατοπάθεια, ιογενή λοίμωξη του ήπατος ή μειωμένη ηπατική λειτουργία.
- εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα, όπως η ιτρακοναζόλη, για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων ή ένα αντιβιοτικό που ονομάζεται ριφαμπικίνη για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Rizmoic».

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας ή εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rizmoic.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως **ενώ παίρνετε** το Rizmoic:

- εάν αναπτύξετε **έντονο, διαρκή ή επιδεινούμενο στομαχόπονο**, καθώς θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα δημιουργίας τρύπας στο τοίχωμα του εντέρου σας και μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως και σταματήστε τη λήψη του Rizmoic.
- εάν αισθανθείτε **συμπτώματα συνδρόμου στέρησης οπιοειδών** (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες») τα οποία μπορούν να αναπτυχθούν μέσα σε λίγα λεπτά έως μερικές ημέρες μετά τη λήψη ενός φαρμάκου όπως το Rizmoic. Σταματήστε τη λήψη του Rizmoic και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα στέρησης οπιοειδών.
- εάν έχετε **έντονη διάρροια ή στομαχόπονο**, ενημερώστε τον γιατρό σας, προκειμένου ο γιατρός να μπορέσει να σας παρακολουθήσει και να σας χορηγήσει μέσα επανυδάτωσης και κατάλληλα φάρμακα, εφόσον είναι απαραίτητα.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών διότι δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις του φαρμάκου σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Rizmoic

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη (αντιβιοτικά)
- ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη (φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- ριτοναβίρη, ινδιναβίρη ή σακουιναβίρη (φάρμακα για λοίμωξη από τον HIV)
- φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη (φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας)
- υπερίκο/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), ένα φάρμακο φυτικής προέλευσης που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη

Η χρήση αυτών των φαρμάκων με το Rizmoic μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης της ναλδεμεδίνης ή να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειές της.

Το Rizmoic με ποτό

Δεν πρέπει να πίνετε μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ ενώ παίρνετε το Rizmoic.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί σχετικά με το εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Rizmoic εάν είστε έγκυος.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rizmoic, καθώς δεν είναι γνωστό εάν η ναλδεμεδίνη περνά στο μητρικό γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ήδη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Rizmoic δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Rizmoic περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Rizmoic

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 200 μικρογραμμαρίων μία φορά την ημέρα.
- Μπορείτε να πάρετε το Rizmoic με ή χωρίς καθαρτικά.
- Μπορείτε να πάρετε το Rizmoic οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, με τροφή ή ανάμεσα στα γεύματα. Ωστόσο, μόλις αρχίσετε να παίρνετε το φάρμακο, θα πρέπει να το παίρνετε περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Δεν χρειάζεται να αλλάξει η δόση του οπιοειδούς φαρμάκου σας πριν ξεκινήσετε το Rizmoic.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το οπιοειδές φάρμακό σας

Θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Rizmoic όταν σταματήσετε να παίρνετε το αναλγητικό οπιοειδές φάρμακό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rizmoic από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rizmoic από την κανονική, απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή πηγαίστε στο νοσοκομείο. Θα παρακολουθείστε για συμπτώματα στέρησης οπιοειδών (βλ. παράγραφο 2, στην ενότητα «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις», και παράγραφο 4).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rizmoic

Εάν ξεχάσετε ένα δισκίο του Rizmoic, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε.

Ωστόσο, εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και περιμένετε μέχρι να έρθει η ώρα να πάρετε το επόμενο δισκίο σας.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Rizmoic

Η διακοπή του Rizmoic ενώ συνεχίζετε να παίρνετε το οπιοειδές φάρμακό σας μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση της δυσκοιλιότητας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν σταματήσετε να παίρνετε το Rizmoic.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε τη λήψη του Rizmoic και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε

συνδυασμό 3 ή περισσότερων από τα παρακάτω συμπτώματα **στέρησης οπιοειδών** την ίδια μέρα:

- αίσθημα κατάθλιψης
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας) ή εμετό
- μυϊκό πόνο
- υγρά μάτια ή ρινική καταρροή
- διαστολή κόρης
- ανατριχίλα
- εφίδρωση
- διάρροια
- χασμουρητό
- πυρετό
- αϋπνία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με το φάρμακο αυτό:

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με οπιοειδές φάρμακο για χρόνια μη καρκινικό πόνο.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα):

- εάν παρουσιάσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση, σταματήστε να παίρνετε το Rizmoic και επισκεφθείτε έναν γιατρό ή ένα νοσοκομείο αμέσως. Στις σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβάνονται οι εξής: πρήξιμο στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη ή τον λαιμό που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, φαγούρα στο δέρμα και κνιδωτικό εξάνθημα (κνίδωση).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- στομαχόπονος
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- εμετός

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με οπιοειδές φάρμακο για τον καρκίνο.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια

Συχνές:

- στομαχόπονος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (μια τρύπα που δημιουργείται στο τοίχωμα του εντέρου)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rizmoic

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τις κυψέλες μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται τα δισκία από το φως και την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rizmoica

- Κάθε δισκίο περιέχει 200 μικρογραμμάρια ναλδεμεδίνης (ως τοσυλικής).

- Τα άλλα έκδοχα είναι:

Πυρήνας δισκίου: Μαννιτόλη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (βλ. παράγραφο 2 στην ενότητα «Το Rizmoic περιέχει νάτριο») και μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: υπομελλόζη, τάλκης και σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Rizmoic και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rizmoic είναι ένα στρογγυλό, με διάμετρο περίπου 6,5 mm, κίτρινο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ανάγλυφο το «222» και το λογότυπο Shionogi στη μία πλευρά και το «0.2» στην άλλη πλευρά.

Το φάρμακο διατίθεται σε κυψέλες αλουμινίου, που περιέχουν 7, 10 ή 14 δισκία.

Μεγέθη συσκευασίας των 7, 10, 28, 30, 84 ή 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

DE

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

ES

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

IT

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

UK (NI)

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

NL

Sandoz B.V.
Tel: +31 (0)36 5241600
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

FR

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.