

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rizmoic 200 mikrograma filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mikrograma naldemedina (u obliku tosilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugla, žuta tableta, približnog promjera 6,5 mm, s utisnutim „222“ i logom tvrtke Shionogi na jednoj strani te „0.2“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rizmoic je indiciran za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima u odraslih bolesnika koji su prethodno primali laksative.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza naldemedina je 200 mikrograma (jedna tableta) dnevno.

Rizmoic se može primjenjivati s laksativom (laksativima) ili bez laksativa. Može se uzeti u bilo koje doba dana, ali preporučuje ga se uzimati svakog dana u isto vrijeme.

Nije potrebno mijenjati režim doziranja analgetika prije početka primjene lijeka Rizmoic.

Primjenu lijeka Rizmoic mora se prekinuti ako se prekida liječenje opioidnim analgetikom.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Zbog ograničenog terapijskog iskustva u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih, terapiju naldemedinom u ove dobne skupine treba započeti s oprezom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Zbog ograničenog terapijskog iskustva, bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je klinički pratiti kad započnu terapiju naldemedinom.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Opioidni analgetici

Iskustvo je ograničeno u bolesnika liječenih opioidnim analgetikom (analgeticima) u dnevnim dozama višim od onih koje odgovaraju 400 mg morfija. Ne postoji iskustvo u bolesnika liječenih zbog konstipacije izazvane parcijalnim opioidnim agonistima μ -receptora (npr. buprenorfinom).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost naldemedina u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Rizmoic se uzima jedanput dnevno, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici u kojih se zna ili sumnja na to da imaju gastrointestinalnu opstrukciju ili perforaciju ili bolesnici s povećanim rizikom od rekurentne opstrukcije, zbog mogućnosti nastanka gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Gastrointestinalna perforacija

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, kada se naldemedin primjenjivao u bolesnika u kojih je postojao povećan rizik od gastrointestinalne perforacije (npr. divertikuloza i osnovne zloćudne bolesti gastrointestinalnog trakta ili metastaze na peritoneumu).

Naldemedin se ne smije primjenjivati u bolesnika za koje se zna ili sumnja na to da imaju gastrointestinalnu opstrukciju ili u bolesnika s povećanim rizikom od rekurentne opstrukcije, zbog mogućnosti nastanka gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.3). Potreban je oprez kod primjene naldemedina u bolesnika s bilo kojim stanjem koje bi moglo dovesti do slabljenja integriteta stijenke gastrointestinalnog trakta (npr. peptička ulkusna bolest, Ogilviejev sindrom, zloćudna bolest gastrointestinalnog trakta, Crohnova bolest). Za svakog pojedinog bolesnika potrebno je uzeti u obzir ukupan omjer koristi i rizika. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućeg razvoja jakog, perzistirajućeg ili pogoršavajućeg bola u abdomenu. U slučaju sumnje na opstrukciju ili perforaciju, primjenu naldemedina mora se prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Gastrointestinalne nuspojave

Uz primjenu lijeka Rizmoic prijavljene su abdominalne nuspojave (npr. bol u abdomenu, povraćanje i proljev). Bolesnicima treba savjetovati da svom liječniku prijave jake simptome ili simptome koji su perzistirajući ili se pogoršavaju. U slučajevima jakog proljeva ili bola u abdomenu, bolesnika treba pratiti i po potrebi dehidraciju bolesnika liječiti rehidracijom i odgovarajućom terapijom (vidjeti dio 4.8).

Sindrom ustezanja od opioida

Sindrom ustezanja od opioida obuhvaća skupinu od tri ili više sljedećih znakova ili simptoma: disforično raspoloženje, mučnina ili povraćanje, bolovi u mišićima, suženje ili rinoreja, dilatacija zjenica ili piloerekcija ili znojenje, proljev, zijevanje, vrućica ili nesanica. Sindrom ustezanja od opioida obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko dana nakon primjene nekog antagonista opioida. Kod ustezanja od opioida potreban je oprez. Bolesnicima treba savjetovati da prestanu uzimati naldemedin i obrate se svom liječniku ako nastupi ustezanje od opioida. U kliničkom programu ispitivanja naldemedina zabilježeni su slučajevi mogućeg sindroma ustezanja od opioida (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s narušenom krvno-moždanom barijerom (npr. primarne zloćudne bolesti mozga, metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS) ili druga upalna stanja, aktivna multipla skleroza ili

uznapredovala Alzheimerova bolest) mogu imati povećan rizik od ustezanja od opioida i smanjene analgezije. U ovih se bolesnika mora razmotriti cjelokupni omjer koristi i rizika naldemedina uz pažljivo praćenje simptoma ustezanja od opioida.

Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima

Naldemedin nije ispitan u programu kliničkog ispitivanja u bolesnika koji su u nedavnoj anamnezi unutar 3 mjeseca od probira imali infarkt miokarda, moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku. Te je bolesnike potrebno klinički pratiti dok uzimaju Rizmoic.

Ispitivanje utjecaja naldemedina na QTc interval u zdravih dobrovoljaca nije pokazalo produljenje QTc intervala. Bolesnici s čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest nisu bili isključeni iz programa kliničkog ispitivanja naldemedina, s time da su najčešće zabilježeni čimbenici rizika bili indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m² te hipertenzija i/ili dislipidemija u anamnezi.

Teško oštećenje funkcije jetre

Naldemedin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se primjena naldemedina u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s jakim inhibitorima i induktorima CYP3A

Istodobna primjena naldemedina s jakim inhibitorima CYP3A (npr. sokom od grejpa, itrakonazolom, ketokonazolom, ritonavinom, indinavirom, sakvinavirom, telitromicinom i klaritromicinom) dovodi do povećane izloženosti naldemedinu i može povećati rizik od nuspojava. Istodobnu primjenu s jakim inhibitorima CYP3A treba izbjegavati.

Istodobna primjena naldemedina s jakim induktorima CYP3A (npr. gospinom travom (*Hypericum perforatum*), rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom) dovodi do smanjene izloženosti naldemedinu i može smanjiti djelotvornost naldemedina. Ne preporučuje se istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena naldemedina s umjerenim induktorima CYP3A (npr. efavirenzom) nije ustanovljena i treba je provoditi s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na naldemedin

Naldemedin se primarno metabolizira putem CYP3A, a djelomično i putem UGT1A3, te je supstrat P-glikoproteina (P-gp) (vidjeti dio 5.2).

Interakcije s inhibitorima CYP3A

Itrakonazol, jaki inhibitor CYP3A, povećava izloženost naldemedinu 2,9 puta, što može dovesti do povećanog rizika od nuspojava.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora CYP3A poput soka od grejpa, itrakonazola, ketokonazola, ritonavira, indinavira, sakvinavira, telitromicina i klaritromicina. Ako se primjena s jakim inhibitorima CYP3A ne može izbjeći, pratite bolesnika zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A poput flukonazola može povećati koncentracije naldemedina u plazmi. Ako se primjenjuje s umjerenim inhibitorima CYP3A, pratite bolesnika zbog mogućih nuspojava.

Nema rizika od interakcije s istodobno primijenjenim slabim inhibitorima CYP3A.

Interakcija s jakim i umjerenim induktorima CYP3A

Rifampicin, jaki induktor CYP3A, značajno je smanjio izloženost naldemedinu i to za 83%.

Ne preporučuje se istodobna primjena jakih induktora CYP3A poput gospine trave (*Hypericum perforatum*), rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina. Istodobna primjena naldemedina s umjerenim induktorima (npr. efavirenzom) nije ustanovljena te je bolesnike potrebno pratiti (vidjeti dio 4.4).

Interakcija s jakim inhibitorima P-gp-a

Istodobna primjena inhibitora P-gp-a poput ciklosporina može povećati koncentracije naldemedina u plazmi. Ako se naldemedin primjenjuje s jakim inhibitorima P-gp-a, pratite bolesnika zbog mogućih nuspojava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni naldemedina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Primjena naldemedina tijekom trudnoće može izazvati ustezanje od opioida u fetusa zbog nezrelosti fetalne krvno-moždane barijere.

Naldemedin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje naldemedinom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se naldemedin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci za štakore pokazuju da se naldemedin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Pri terapijskim dozama većina se opioida (npr. morfij, meperidin, metadon) izlučuje u mlijeko u minimalnim količinama. Postoji teoretska mogućnost da naldemedin izazove ustezanje od opioida u dojenog novorođenčeta čija majka uzima agonist opioidnih receptora.

Rizik za dojenče ne može se isključiti.

Naldemedin se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku naldemedina na plodnost u ljudi. Ustanovljeno je da naldemedin nema klinički značajnih štetnih učinaka na plodnost ili reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Naldemedin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika s kroničnom nekarinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima bile su bol u abdomenu (7,8%), proljev (5,9%), mučnina (3,6%) i povraćanje (1,1%). Ove gastrointestinalne nuspojave bile su većinom blage do umjereno teške i povukle su se bez prekida primjene naldemedina. U bolesnika s kroničnom nekarinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima zabilježen je jedan ozbiljan slučaj bola u abdomenu i jedan ozbiljan slučaj mučnine.

Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima bile su proljev (24,5%) i bol u abdomenu (3,9%). Ove gastrointestinalne nuspojave bile su većinom blage do umjereno teške i povukle su se s liječenjem. U bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima zabilježena su dva ozbiljna slučaja proljeva.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave tableta naldemedina od 200 mikrograma u bolesnika s kroničnom nekarinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima i u bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima zabilježene u kliničkim ispitivanjima, prikazane su u tablicama prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$);

vrlo rijetko (<1/10 000) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost ^a	
Poremećaji probavnog sustava	proljevi bol u abdomenu ^b mučnina povraćanje			gastrointestinalna perforacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		sindrom ustezanja od opioida		

^aJedan slučaj ozbiljne preosjetljivosti povezane s liječenjem zabilježen je u kliničkim ispitivanjima naldemedina. Bolesnik se oporavio nakon prestanka sudjelovanja u ispitivanju.

^bMedDRA preporučeni pojmovi: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, bol u donjem dijelu abdomena i nelagoda u abdomenu

Tablica 2. Nuspojave prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	bol u abdomenu ^a		gastrointestinalna perforacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			sindrom ustezanja od opioida	

^aMedDRA preporučeni pojmovi: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, bol u donjem dijelu abdomena i nelagoda u abdomenu

Opis odabranih nuspojava

Sindrom ustezanja od opioida

Moguće ustezanje od opioida, definirano kao najmanje tri nuspojave za koje postoji mogućnost da su povezane s ustezanjem od opioida a pojavile su se istog dana i nisu bile povezane isključivo s probavnim sustavom, nastalo je u 0,8% (9/1163) bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima koji su uzimali naldemedin u odnosu na 0,2% (2/1165) bolesnika koji su uzimali placebo bez obzira na terapiju održavanja opioidima te u 0,6% (1/155) bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima koji su uzimali naldemedin u dozi od 200 mikrograma u odnosu na 0% (0/152) bolesnika koji su uzimali placebo. Simptomi su, između ostalih, uključivali hiperhidrozu, zimicu, pojačano suženje, navale vrućine/crvenila, pireksiju, kihanje, osjećaj hladnoće, bol u abdomenu, proljev, mučninu, povraćanje, artralgijsku i mialgijsku i tahikardiju (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji probavnog sustava

Bol u abdomenu, proljev, mučnina i povraćanje bile su najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima te u bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima. Ove gastrointestinalne nuspojave bile su većinom blage do umjerene težine i povukle su se s liječenjem. Stopa prekida

terapije zbog gastrointestinalnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja naldemedinom u dozi od 200 mikrograma iznosila je 3,2% u usporedbi s 1% uz placebo u bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima te 4,5% odnosno 0% u bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zdravi dobrovoljci

Zdravim dobrovoljcima u kliničkim ispitivanjima davana je jedna doza naldemedina do 100 mg i višestruke doze do 30 mg na dan tijekom 10 dana. Opaženo je povećanje nuspojava povezanih s probavnim sustavom ovisno o dozi, uključujući bol u abdomenu, proljev i mučninu. Te su nuspojave bile blage do umjerene težine i povukle su se.

Bolesnici s konstipacijom uzrokovanom opioidima

U kliničkim ispitivanjima bolesnicima s konstipacijom uzrokovanom opioidima bila je primijenjena jedna doza naldemedina (0,01 mg do 3 mg) i višestruke doze od 0,4 mg na dan. Jedan bolesnik koji je uzeo jednu dozu od 1 mg naldemedina razvio je teški sindrom ustezanja od lijeka, uključujući mučninu i grčeve u trbuhu, te je dobio esomeprazol i ondanzetron za mučninu i midazolam hidroklorid za grčeve u trbuhu. Simptomi su se povukli. Bolesnici s konstipacijom uzrokovanom opioidima kojima je u kliničkim ispitivanjima primjenjivano 0,4 mg na dan (dvostruko viša doza od preporučene) tijekom 4 tjedna, imali su povećanu incidenciju nuspojava povezanih s probavnim sustavom uključujući proljev i bol u abdomenu, često unutar 1-2 dana od početka doziranja.

Zbrinjavanje

Ne postoji specifičan antidot za naldemedin. Naldemedin se ne uklanja iz tijela hemodijalizom. U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih znakova i simptoma sindroma ustezanja od opioida (vidjeti dio 4.4) te im treba osigurati odgovarajuću potpurnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za konstipaciju, antagonisti perifernih opioidnih receptora, ATK oznaka: A06AH05.

Mehanizam djelovanja

Naldemedin je antagonist opioida koji se vežu na mi-, delta- i kapa-opioidne receptore. Naldemedin funkcionira kao antagonist mi-opioidnih receptora s perifernim djelovanjem u tkivima kao što je gastrointestinalni trakt pa tako smanjuje konstipacijske učinke opioida bez poništavanja njihovih opioidnih učinaka posredovanih središnjim živčanim sustavom (SŽS).

Naldemedin je derivat naltreksona kojemu je dodan postranični lanac koji povećava molekulsku težinu i polarnu površinu molekule i tako smanjuje njezinu sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru; očekuje se zanemarivo prodiranje naldemedina u SŽS pri preporučenoj dozi. Osim toga, naldemedin je supstrat efluksnog prijenosnika P-glikoproteina (P-gp), koji također može sudjelovati u smanjenju prodiranja naldemedina u SŽS. Na temelju toga se očekuje da će naldemedin pokazati svoje antikonstipacijske učinke na opioide bez poništavanja njihovih analgetičkih učinaka posredovanih SŽS-om.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost naldemedina ustanovljene su u bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima te u bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima.

Klinička ispitivanja u bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima

Sigurnost i djelotvornost naldemedina procijenjene su u bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli i konstipacijom uzrokovanom opioidima u dva identična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana (ispitivanja V9231 i V9232) u kojima se naldemedin primjenjivao bez laksativa, te u trećem dugotrajnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna (ispitivanje V9235) u kojem se naldemedin primjenjivao s laksativima u stabilnoj dozi ili bez njih.

Pogodnima za sudjelovanje smatrali su se bolesnici koji su prije uključnja primali stabilnu dnevnu dozu od ≥ 30 mg opioida ekvivalentnog morfiju tijekom najmanje 4 tjedna i izjavili su da imaju konstipaciju uzrokovanu opioidima.

U ispitivanjima V9231 i V9232, konstipacija uzrokovana opioidima bila je potvrđena tijekom dvotjednog uvodnog (engl. *run-in*) razdoblja, a definirana je kao ne više od ukupno 4 spontana pražnjenja crijeva u 14 uzastopnih dana i < 3 spontana pražnjenja crijeva u danom tjednu uz najmanje 25% spontanih pražnjenja crijeva povezanih s jednim ili više sljedećih stanja: (1) naprezanje, (2) tvrde ili kugličaste stolice; (3) osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva; i (4) osjećaj anorektalne opstrukcije/blokade. U ispitivanju V9235, konstipacija uzrokovana opioidima bila je potvrđena tijekom dvotjednog uvodnog razdoblja, a definirana je kao ne više od ukupno 4 spontana pražnjenja crijeva u 14 uzastopnih dana i < 3 spontana pražnjenja crijeva u danom tjednu.

Spontano pražnjenje crijeva definirano je kao pražnjenje crijeva bez pomoći laksativa za hitno olakšanje tegoba (engl. *rescue laxative*) uzetog unutar prethodna 24 sata.

U ispitivanjima V9231 i V9232, bolesnici nisu smjeli uzimati laksative ili su morali biti voljni prekinuti uporabu laksativa u vrijeme probira te uzimati samo ponuđene laksative za hitno olakšanje tegoba tijekom razdoblja probira i razdoblja liječenja. Svi bolesnici u ispitivanju prethodno su uzimali laksative za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima. U ispitivanju V9235, bolesnicima na stabilnom režimu laksativima (52,4%) na probiru bilo je dopušteno da nastave uzimati taj isti režim bez promjene tijekom cijelog trajanja ispitivanja. U uvodnom razdoblju i razdoblju liječenja u sva tri ispitivanja, kao laksativ za hitno olakšanje tegoba primjenjivao se bisakodil ako bolesnici nisu imali stolicu 72 sata i smjeli su jedanput dobiti klistir ako 24 sata nakon uzimanja bisakodila i dalje nisu imali stolicu.

Bolesnici s dokazanim značajnim strukturnim abnormalnostima gastrointestinalnog trakta nisu bili uključeni u ta ispitivanja.

Ukupno 547 bolesnika u ispitivanju V9231, 551 bolesnik u ispitivanju V9232 i 1246 bolesnika u ispitivanju V9235 bilo je randomizirano u omjeru 1:1 u skupine koje su primale 200 mikrograma naldemedina ili placebo jedanput dnevno tijekom 12 tjedana u ispitivanjima V9231 i V9232 te tijekom 52 tjedna u ispitivanju V9235.

U ispitivanjima V9231, V9232 i V9235, srednja vrijednost dobi ispitanika u sva tri ispitivanja iznosila je 53,2 godine; 14,8% bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starije; 62,0% bile su žene; 80,2% bili su bijelci.

U ispitivanju V9231, tri najčešće vrste bola bile su bol u leđima (62,0%); bol u vratu (8,3%) i osteoartritis (5,3%). U ispitivanju V9232, najčešće su bile bol u leđima (53,6%); bol (10,2%) i artralgiya (7,8%). U ispitivanju V9235, tri najčešće vrste bola bile su bol u leđima (58,0%); osteoartritis (9,5%) i bol u vratu (8,1%).

Prije uključenja bolesnici su uzimali tadašnji opioid u prosjeku 5 godina. Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanjima V9231, V9232 i V9235 uzimali su razne vrste opioida.

U ispitivanjima V9231, V9232 odnosno V9235, srednja vrijednost početne dnevne doze opioida ekvivalentnog morfiju iznosila je 132,42 mg, 120,93 mg odnosno 122,06 mg na dan. Početna srednja vrijednost broja spontanog pražnjenja crijeva bila je 1,31 u ispitivanju V9231, 1,17 u ispitivanju V9232 i 1,60 u ispitivanju V9235.

Primarna mjera ishoda u ispitivanjima V9231 i V9232 bila je udio ispitanika s terapijskim odgovorom u vidu spontanog pražnjenja crijeva definiranog kao: ≥ 3 spontana pražnjenja crijeva tjedno i promjena u odnosu na početak za ≥ 1 spontanog pražnjenja crijeva tjedno tijekom najmanje 9 od 12 tjedana ispitivanja i tijekom 3 od zadnja 4 tjedna. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju V9235 bila je promjena učestalosti pražnjenja crijeva tjedno od početka ispitivanja do 12., 24., 36. i 52. tjedna.

U ispitivanjima V9231 i V9232, postojala je statistički značajna razlika u primarnoj mjeri ishoda između skupine liječene naldemedinom i skupine koja je primala placebo (vidjeti tablicu 3).

U ispitivanjima V9231 i V9232 koristile su se 4 sekundarne mjere ishoda (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3. Klinički ishodi u ispitivanjima V9231 i V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedin (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedin (N=276)	Placebo (N=274)
Udio ispitanika s terapijskim odgovorom u vidu spontanog pražnjenja crijeva	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Terapijska razlika	13,0% (95% CI: 4,8%, 21,3%, p=0,0020*)		18,9% (95% CI: 10,8%, 27,0%, p<0,0001*)	
Promjena učestalosti spontanog pražnjenja crijeva tjedno (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata)				
Od početka ispitivanja do zadnja 2 tjedna liječenja**	9	9	9	9
Od početka ispitivanja do 1. tjedna**	9	9	9	9
Promjena učestalosti potpunog spontanog pražnjenja crijeva tjedno (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata)				
Od početka ispitivanja do zadnja 2 tjedna liječenja**	9	9	9	9

Promjena učestalosti spontanog pražnjenja crijeva bez naprezanja tjedno (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata)				
Od početka ispitivanja do zadnja 2 tjedna liječenja***	10	10	10	10

CI=interval pouzdanosti

*Statistički značajno: p-vrijednosti temeljene na Cochran-Mantel-Haenszelovu testu.

** p<0,0001

***p=0,0003 za ispitivanje V9231 i p=0,0011 za ispitivanje V9232.

U ispitivanju V9235, djelotvornost naldemedina naspram placeba bila je procijenjena kao sekundarna mjera ishoda po učestalosti pražnjenja crijeva, kako je prikazano u tablici 4.

Tablica 4. Promjena u učestalosti pražnjenja crijeva tjedno od početka do svakog kontrolnog pregleda populacije predviđene za liječenje u ispitivanju V9235 (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata)

	Naldemedin (N=621)	Placebo (N=620)
Srednja vrijednost učestalosti stolica na početku	10	10
Promjena u učestalosti stolica na tjedan		
12. tjedan*	10	10
24. tjedan*	10	10
36. tjedan*	10	10
52. tjedan*	10	10

*nominalni p≤0,0001

Djelotvornost i sigurnost bile su procijenjene i u podskupini bolesnika s neadekvatnim odgovorom na laksative (podskupina LIR prema engl. *laxative inadequate responders*) i podskupini ne-LIR.

U ispitivanjima V9231 i V9232, LIR-bolesnicima smatrali su se bolesnici koji su, na temelju zabilježenih istodobno uzimanih lijekova, bili na terapiji laksativima prije ulaska u ispitivanje i koji su prestali s uzimanjem laksativa unutar 30 dana prije probira te su prijavili da imaju konstipaciju uzrokovanu opioidima.

Nadalje, bolesnici koji nisu primali laksative unutar 30 dana prije probira ili su primili samo laksativ za hitno olakšanje tegoba na probiru ili poslije njega smatrali su se ne-LIR-bolesnicima. Broj bolesnika u LIR i ne-LIR podskupinama u ispitivanjima V9231 i V9232 zajedno iznosio je 629 (naldemedin: 317 i placebo: 312) odnosno 451 (naldemedin: 223 i placebo: 228). Svi su bolesnici u ispitivanju u nekom trenutku uzimali laksative za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima prije uključenja u ispitivanja V9231 ili V9232.

U LIR-podskupini opažen je veći udio bolesnika s terapijskim odgovorom uz naldemedin (46,4%) nego uz placebo (30,2%), a razlika između skupina (16,2%) bila je statistički značajna (p<0,0001).

U ne-LIR-podskupini, sukladno rezultatima u LIR-podskupini, veći udio ispitanika s terapijskim odgovorom bio je opažen uz naldemedin (54,3%) nego uz placebo (38,9%), a razlika je između skupina (15,6%) bila statistički značajna (p=0,0009).

U ispitivanju V9235, podaci o dugotrajnoj djelotvornosti definiranoj kao promjena učestalosti pražnjenja crijeva u 52. tjednu u odnosu na početnu, koja se procjenjivala kao sekundarna mjera ishoda, pokazali su da su ispitanici u skupini koja je primala naldemedin imali poboljšanje učestalosti pražnjenja crijeva u odnosu na ispitanike u skupini koja je primala placebo i u LIR-podskupini (3,10 naspram 1,90, p=0,0210) i u ne-LIR-podskupini (4,26 naspram 3,39, p=0,1349).

Klinička ispitivanja u bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima

Sigurnost i djelotvornost naldemedina također je bila procijenjena u 2 randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana ispitivanja (V9222 i V9236) u bolesnika s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima.

Ispitanici su morali biti liječeni opioidima tijekom ≥ 14 dana prije probira i morali su dobivati stabilnu dozu. Ispitivanja su se sastojala od dvotjednog razdoblja probira, dvotjednog razdoblja liječenja i četverotjednog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su u vrijeme dolaska na probir bili na terapiji laksativima, trebali su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi do kraja razdoblja liječenja. Bolesnici su smjeli primati laksativ(e) za hitno olakšanje tegoba po potrebi, bez obzira na to jesu li bili na stabilnom režimu laksativima na početku ispitivanja (osim tijekom 24 sata od početka razdoblja liječenja).

U ispitivanjima V9222 i V9236, konstipacija uzrokovana opioidima bila je potvrđena tijekom dvotjednog uvodnog razdoblja i definirana kao ≤ 5 spontanih pražnjenja crijeva tijekom 14 uzastopnih dana prije randomizacije i ≥ 1 od sljedećih crijevnih simptoma u $\geq 25\%$ svih pražnjenja crijeva bez obzira na primjenu laksativa za hitno olakšanje tegoba: prisutnost naprezanja tijekom pražnjenja crijeva, osjećaj nepotpuno ispražnjenih crijeva, tvrda stolica ili stolica u obliku kuglica.

U ispitivanjima V9222 i V9236, srednja vrijednost dobi ispitanika bila je 64,3 godina; 51,8% ispitanika bilo je u dobi od 65 godina ili starije; 39,4% bile su žene i 97,1% bili su Japanci.

Bolesnici s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima primali su naldemedin u dozi od 200 mikrograma ili placebo 2 tjedna. Primarna mjera ishoda u ispitivanju V9236 i sekundarna mjera ishoda u ispitivanju V9222, bez podešavanja na višestruko testiranje, bila je udio bolesnika s odgovorom u vidu spontanog pražnjenja crijeva tijekom dvotjednog razdoblja liječenja. Bolesnik s terapijskim odgovorom definiran je kao bolesnik s učestalošću spontanog pražnjenja crijeva ≥ 3 tjedno i povećanjem u odnosu na početak za ≥ 1 spontano pražnjenje crijeva tjedno tijekom dvotjednog razdoblja liječenja.

Tablica 5. Udio bolesnika s terapijskim odgovorom u vidu spontanog pražnjenja crijeva među bolesnicima s karcinomom i konstipacijom uzrokovanom opioidima tijekom dvotjednog razdoblja liječenja (ispitivanja V9222 i V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedin (N=58)	Placebo (N=56)	Terapijska razlika [95% CI]	Naldemedin (N=97)	Placebo (N=96)	Terapijska razlika [95% CI]
Bolesnici s terapijskim odgovorom, n (%)	45 (77,6%)	21 (37,5%)	40,1% [23,5%, 56,7%]	69 (71,1%)	33 (34,4%)	36,8% [23,7%, 49,9%]
p vrijednost*			<0,0001			<0,0001

*Statistički značajno: p-vrijednosti na temelju hi-kvadrat testa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rizmoic u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju konstipacije uzrokovane opioidima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Naldemedin se apsorbira tijekom vremena i postiže vršnu vrijednost koncentracije u plazmi nakon približno 0,75 sati u stanju natašte. Apsolutna bioraspoloživost naldemedina nije ustanovljena. Procjenjuje se da je apsolutna bioraspoloživost naldemedina u rasponu od 20% do 56%.

Hrana nema klinički značajan učinak. Vršna koncentracija u plazmi bila je snižena za 35%, a vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi produljeno s 0,75 sati u stanju natašte na 2,5 sati u sitom stanju, dok u površini ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme nije bila opažena nikakva značajna razlika kod uzimanja hrane. S obzirom na ove podatke, naldemedin se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Naldemedin se u visokom postotku veže na proteine u serumu, uglavnom za albumin i u manjoj mjeri za α 1-kiseli-glikoprotein i γ -globulin u ljudskom serumu, te srednja vrijednost omjera vezanja za proteine u ljudi iznosi 93,2%. Prividni volumen distribucije iznosi približno 155 litara.

Biotransformacija

Naldemedin se primarno metabolizira putem CYP3A do nor-naldemedina, uz manji doprinos UGT1A3 u stvaranju naldemedina 3-G.

Nakon peroralne primjene naldemedina označenog pomoću [14 C], primarni metabolit u plazmi bio je nor-naldemedin, uz relativnu izloženost u usporedbi s naldemedinom od približno 9 do 13%. Naldemedin 3-G bio je manje zastupljen metabolit u plazmi, uz relativnu izloženost u odnosu na naldemedin manju od 3%.

Naldemedin se i cijepa u gastrointestinalnom traktu, čime nastaju benzenkarboksamid i naldemedinkarboksamid.

U ispitivanjima *in vitro*, naldemedin u klinički značajnim koncentracijama nije inhibirao glavne enzime CYP-a (uključujući izoenzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ili CYP4A11) i nije inhibirao prijenosnike OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K ili BSEP. Naldemedin nije uzrokovao značajnu indukciju izoenzima CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4. Stoga se ne očekuje da će liječenje naldemedinom mijenjati farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovih enzima i prijenosnika.

Eliminacija

Prividno terminalno poluvrijeme eliminacije naldemedina iznosi približno 11 sati, a prividni ukupni klirens (CL/F) naldemedina iznosi 8,4 l/h. Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog naldemedina, 57,3% doze bilo je izlučeno u obliku [oksadiazol- 14 C]-naldemedina u mokraći, a 34,8% u stolici, dok je 20,4% i 64,3% doze bilo izlučeno u obliku [karbonil- 14 C]-naldemedina u mokraći odnosno stolici. Približno 20% doze naldemedina izluči se nepromijenjeno u mokraći.

Linearnost/nelinearnost

Vršna koncentracija u plazmi i površina ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme povećavale su se gotovo proporcionalno dozi unutar raspona doza od 0,1 do 100 mg. Nakon primjene višestruke doze jedanput dnevno natašte tijekom 10 dana opaženo je blago nakupljanje (1 do 1,3 puta) za vršnu koncentraciju u plazmi i površinu ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme.

Farmakokinetika u podpopulacijama

Dob, spol, tjelesna težina i etnička pripadnost

Populacijskom farmakokinetičkom analizom u kliničkim ispitivanjima naldemedina nije utvrđen klinički značajan utjecaj dobi, spola, tjelesne težine ili etničke pripadnosti na farmakokinetiku naldemedina.

Farmakokinetika naldemedina u pedijatrijskoj populaciji nije ispitana (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika naldemedina nakon primjene jedne doze od 200 mikrograma naldemedina ispitana je u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti

bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) koja zahtijeva hemodijalizu te uspoređena s onom u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Farmakokinetika naldemedina u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili ispitanika s ESRD-om na hemodijalizi bila je slična onoj u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Koncentracije naldemedina u plazmi ispitanika s ESRD-om na hemodijalizi bile su slične bez obzira na to je li naldemedin primijenjen prije ili poslije hemodijalize, što znači da se naldemedin hemodijalizom nije uklonio iz krvi.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku jedne doze naldemedina od 200 mikrograma ispitan je u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre kategoriziranim kao blago (Child-Pugh stadij A) ili umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B) i uspoređen sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Farmakokinetika naldemedina u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre bila je slična onoj u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Učinak teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku naldemedina nije procijenjen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i embriofetalnog razvoja.

U ispitivanju utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora bilo je opaženo produljenje faze diestrusa pri dozi od 10 mg/kg na dan i višoj, ali to nije bilo opaženo pri dozi od 1 mg/kg na dan (12 puta veća izloženost [AUC_{0-24hr}] od one u ljudi kod primjene peroralne doze od 200 mikrograma). Smatra se da učinak na ciklus estrusa nije klinički važan u predloženoj terapijskoj dozi. Nisu bili opaženi štetni učinci na plodnost mužjaka i ženki te njihovu reproduktivnu sposobnost pri dozama do 1000 mg/kg na dan (više od 16 000 puta veća izloženost [AUC_{0-24hr}] od one u ljudi kod primjene peroralne doze od 200 mikrograma).

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, jedna je skotna ženka uginula tijekom koćenja pri dozi od 1000 mg/kg na dan, dok su slabo dojenje, izostanak dobivanja na tjelesnoj težini i smanjenje uzimanja hrane zabilježeni pri dozama od 30 i 1000 mg/kg na dan. Smanjenje indeksa održanja mladunčadi na životu (engl. *viability index*) 4. dana nakon rođenja bilo je zabilježeno pri dozama od 30 i 1000 mg/kg na dan, a u mladunčadi su zabilježene niska tjelesna težina i kasnije odvajanje uški od glave pri dozi od 1000 mg/kg na dan. Nije bilo štetnog učinka na prenatalni i postnatalni razvoj pri dozi od 1 mg/kg na dan (12 puta veća izloženost [AUC_{0-24hr}] nego u ljudi kod primjene peroralne doze od 200 mikrograma).

U skotnih ženki štakora opažen je placentalni prijenos radioaktivnosti s porijeklom iz [karbonil- ^{14}C]-naldemedina. Radioaktivnost porijekla iz [karbonil- ^{14}C]-naldemedina izlučivala se u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

U ispitivanjima toksičnosti u mladunčadi štakora, izloženost mladih životinja (PND 10) pri dozama iste razine bila je veća od one u odraslih životinja (2,3 do 7,4 puta). Pri svim ispitivanim dozama u ženki štakora pronađeni su novi patohistološki nalazi na jajnicima (tercijarni folikuli/lutealne ciste) uz neuredan ciklus estrusa, hiperplaziju mliječnih žlijezda i vaginalnu mucifikaciju, koji su već prije opaženi u odraslih životinja (najniža ispitana doza odgovara margini izloženosti od 6 ili više, ovisno o dobi mladunčadi). Opaženo je i tri dana ranije otvaranje vagine, što ukazuje na rani nastup spolne zrelosti, ali samo pri izloženosti visokim dozama koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti u ljudi kod primjene peroralne doze od 200 mikrograma.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol

karmelozanatrij, umrežena

magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza

talk

žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister koji sadrži 7, 10 ili 14 filmom obloženih tableta.

Veličine pakiranja od 7, 10, 28, 30, 84 ili 100 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shionogi B.V.

Herengracht 464

1017CA Amsterdam

Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rizmoic 200 mikrograma filmom obložene tablete
naldemedin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mikrograma naldemedina (u obliku naldemedintosilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
10 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1291/001	7 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1291/002	28 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1291/003	84 filmom obložene tablete
EU/1/18/1291/004	10 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1291/005	30 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1291/006	100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rizmoic

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Rizmoic 200 mikrograma tablete

naldemedin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shionogi

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rizmoic 200 mikrograma filmom obložene tablete naldemedin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rizmoic i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rizmoic
3. Kako uzimati Rizmoic
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rizmoic
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rizmoic i za što se koristi

Rizmoic sadrži djelatnu tvar naldemedin.

To je lijek koji se primjenjuje u odraslih za liječenje zatvora uzrokovanog analgeticima koji se nazivaju opioidi (npr. morfij, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein, hidromorfon, metadon).

Opioidni analgetik može Vam izazvati sljedeće simptome:

- smanjenje broja stolica
- tvrdu stolicu
- bol u trbuhu
- bol u završnom dijelu debelog crijeva tijekom istiskivanja tvrde stolice
- osjećaj da nakon pražnjenja crijeva u crijevu i dalje ima stolice.

Rizmoic se može primjenjivati u bolesnika koji dobivaju opioidni lijek zbog bolova prouzročenih rakom ili dugotrajnog nekarcinomskog bola nakon što su se prethodno liječili laksativima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rizmoic

Nemojte uzimati Rizmoic:

- ako ste alergični na naldemedin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako Vam je debelo crijevo blokirano, došlo je do puknuća crijeva ili postoji veliki rizik da postane blokirano, jer to može prouzročiti stvaranje otvora u stijenci debelog crijeva.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Rizmoic.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku **prije nego što uzmete Rizmoic**:

- ako bolujete od bolesti koja može zahvatiti stijenku crijeva kao što je:
 - vrijed želuca
 - prošireno debelo crijevo zbog stanja koje se naziva Ogilviejev sindrom
 - divertikulitis (bolest kod koje je prisutna upala crijeva)
 - karcinom debelog crijeva ili peritoneuma (to je sluznica koja prekriva crijeva)
 - bolest koja uzrokuje jaku upalu probavnog sustava, kao što je Crohnova bolest.
- ako imate rak mozga ili središnjeg živčanog sustava, multiplu sklerozu ili Alzheimerovu bolest. Ako bolujete od ovih bolesti i razvijete simptome ustezanja od opioida (pogledajte dio 4) ili Vam opioidni lijek više ne može kontrolirati bol, odmah se obratite liječniku.
- ako ste u prethodna 3 mjeseca imali srčani udar ili ako imate druge teške probleme sa srcem koji uzrokuju svakodnevne simptome
- ako imate tešku bolest jetre poput bolesti jetre uzrokovane alkoholom, virusne infekcije jetre ili oštećene funkcije jetre
- ako uzimate određene lijekove poput itrakonazola za liječenje gljivičnih infekcija ili antibiotik pod nazivom rifampicin za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija. Pogledajte „Drugi lijekovi i Rizmoic“.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Rizmoic.

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku **dok uzimate Rizmoic**:

- ako razvijete **jaku bol u trbuhu ili bol u trbuhu koja je ustrajna ili se pogoršava** jer bi to mogao biti simptom nastanka otvora u stijenci crijeva, što može biti opasno po život. Odmah se obratite liječniku i prestanite uzimati Rizmoic.
- ako bolujete od **simptoma sindroma ustezanja od opioida** (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“) koji se može razviti u roku od nekoliko minuta do nekoliko dana nakon uzimanja lijeka kao što je Rizmoic. Prestanite uzimati Rizmoic i obratite se liječniku ako razvijete simptome ustezanja od opioida.
- ako imate **jaki proljev ili bol u trbuhu**, obavijestite liječnika, tako da Vas mogu nadzirati i po potrebi liječiti rehidracijom i odgovarajućim lijekovima.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina zato što nisu poznati učinci lijeka u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Rizmoic

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- rifampicin, klaritromicin ili telitromicin (antibiotici)
- itrakonazol ili ketokonazol (lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija)
- ritonavir, indinavir ili sakvinavir (lijekovi za liječenje HIV-infekcije)
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (lijekovi za liječenje epilepsije)
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se primjenjuje kod depresije.

Primjena ovih lijekova s lijekom Rizmoic može utjecati na način na koji naldemedin djeluje i pojačati njegove nuspojave.

Rizmoic s pićem

Ne smijete piti velike količine soka od grejpa dok uzimate Rizmoic.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nisu poznati učinci ovog lijeka u trudnica. Liječnik će Vam savjetovati smijete li uzimati Rizmoic ako ste trudni.

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Rizmoic jer nije poznato prelazi li naldemedin u majčino mlijeko. Obratite se liječniku ako već dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Rizmoic ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada pomoću strojeva.

Rizmoic sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rizmoic

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena doza je jedna tableta od 200 mikrograma jedanput dnevno.
- Rizmoic možete uzimati s laksativima ili bez njih.
- Rizmoic možete uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili između obroka. Međutim, kad ga jednom počnete uzimati, uzimajte ga svakog dana u približno isto vrijeme.
- Nije potrebno mijenjati dozu opioidnog analgetika prije početka uzimanja lijeka Rizmoic.

Ako prestanete uzimati opioidni analgetik

Trebate prestati uzimati Rizmoic kad prestanete uzimati opioidni analgetik.

Ako uzmete više lijeka Rizmoic nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Rizmoic nego što ste trebali, obratite se liječniku ili otiđite u bolnicu. Nadzirat će Vas zbog simptoma ustezanja od opioda (pogledajte dio 2 pod naslovom „Upozorenja i mjere opreza“ i dio 4).

Ako ste zaboravili uzeti Rizmoic

Ako propustite uzeti tabletu lijeka Rizmoic, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je preostalo manje od 12 sati do sljedeće doze, preskočite dozu koju ste propustili i pričekajte dok ne bude vrijeme za uzimanje sljedeće tablete.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Rizmoic

Ako prestanete uzimati Rizmoic dok i dalje uzimate opioidni analgetik, možete ponovno dobiti zatvor. Ako prestanete uzimati Rizmoic, obratite se liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Rizmoic i obratite se svom liječniku ako razvijete kombinaciju od 3 ili više sljedećih simptoma **ustežanja od opioida istog dana:**

- osjećaj potištenosti
- mučninu ili povraćanje
- bolne mišiće
- suzne oči ili curenje nosa
- proširene zjenice
- naježenost kože
- znojenje
- proljev
- zijevanje
- vrućicu
- nemogućnost spavanja

Uz ovaj se lijek mogu pojaviti sljedeće nuspojave:

Ako se liječite opioidnim lijekom zbog kronične nekarcinomske boli.

Rijetko (mogu se pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):

- Ako razvijete ozbiljnu alergijsku reakciju, prestanite uzimati Rizmoic i odmah otidite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ozbiljna alergijska reakcija uključuje: oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana ili grla, što može otežati gutanje ili disanje, svrbež kože i koprivnjača.

Često (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):

- proljev
- bol u trbuhu
- mučnina
- povraćanje

Ako se liječite opioidnim lijekom zbog raka.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev

Često:

- bol u trbuhu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- gastrointestinalna perforacija (stvaranje otvora u stijenci crijeva)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Rizmoic**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisterima iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite tableta od svjetlosti i vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rizmoic sadrži

- Jedna tableta sadrži 200 mikrograma naldemedina (u obliku tosilata).
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: manitol, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2 pod naslovom „Rizmoic sadrži natrij“) i magnezijev stearat.
Film-ovojnica: hipromeloza, talk i žuti željezov oksid (E172).

Kako Rizmoic izgleda i sadržaj pakiranja

Rizmoic je okrugla, žuta, filmom obložena tableta, približnog promjera 6,5 mm, s utisnutim „222“ i logom tvrtke Shionogi na jednoj strani i „0.2“ na drugoj.

Ovaj je lijek dostupan u aluminijskim blisterima koji sadrže 7, 10 ili 14 tableta.

Veličine pakiranja od 7, 10, 28, 30, 84 ili 100 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>