

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Rizmoic 200 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 míkrogrömm af naldemedíni (sem tósýlat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Kringlótt, um það bil 6,5 mm í þvermál, gul tafla með áþrykktu „222“ og Shionogi merkinu á annarri hliðinni og „0.2“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rizmoic er ætlað til meðferðar á hægðatregðu af völdum óþíóíða hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með hægðalyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af naldemedíni er 200 míkrogrömm (ein tafla) á sólarhring.

Rizmoic má nota með eða án hægðalyfja. Það má taka á hvaða tíma dags sem er en mælt er með því að það sé alltaf tekið á sama tíma á hverjum degi.

Ekki er þörf á að breyta skammtaáætlun verkjalyfsins áður en meðferð með Rizmoic hefst.

Hætta verður meðferð með Rizmoic ef meðferð með óþíóíða-verkjalyfinu er hætt.

Sérstakir hópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Vegna takmarkaðrar reynslu af meðferð hjá sjúklingum 75 ára og eldri skal hefja meðferð með naldemedíni með varúð hjá þessum aldurshópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Vegna takmarkaðrar reynslu af meðferð, skal hafa klínískt eftirlit með sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þegar meðferð með naldemedíni er hafin.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ópíóíða-verkjalyf

Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga sem fá ópíóíða-verkjalyf daglega í stærri skömmtum en sem jafngildir 400 mg af morfíni. Engin reynsla er fyrir hendi hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð við hægðatregðu af völdum ópíóíða mu-hlutaörva (partial mu-agonists) (t.d. búprenorfíns).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun naldemedíns hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Rizmoic á að taka einu sinni á sólarhring, með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt fyrirstaða eða rof í meltingarvegi sjúklinga eða grunur um slíkt eða aukin hætta á endurtekinni fyrirstöðu hjá sjúklingum vegna möguleika á rofi í meltingarvegi (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rof í meltingarvegi

Tilkynnt hefur verið um rof í meltingarvegi eftir markaðssetningu, þ.m.t. dauðsföll, þegar naldemedín var notað hjá sjúklingum sem voru í aukinni hættu á rofi í meltingarvegi, (t.d. vegna ristilpokasjúkdóms, undirliggjandi illkynja sjúkdóma í meltingarvegi eða meinvarpa í lífhimnu). Naldemedín má ekki nota hjá sjúklingum með þekkta eða grunaða fyrirstöðu í meltingarvegi eða hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á endurtekinni fyrirstöðu, vegna mögulegs rofs í meltingarvegi (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar m.t.t. notkunar naldemedíns hjá sjúklingum með sjúkdóma sem gætu dregið úr styrkleika veggjar meltingarvegarins (t.d. magasárasjúkdóm, Ogilvies heilkenni, illkynja sjúkdóm í meltingarvegi eða Crohns sjúkdóm). Taka skal tillit til heildaráhættu/ávinningss hjá hverjum og einum sjúklingi. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til verulegra, viðvarandi eða versnandi kviðverkja. Ef grunur er um fyrirstöðu eða rof skal hætta notkun naldemedíns (sjá kafla 4.3).

Aukaverkanir á meltingarveg

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir í kviðarholi (t.d. kviðverki, uppköst og niðurgang) við notkun Rizmoic. Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna læknum um veruleg, viðvarandi eða versnandi einkenni. Í tilvikum þar sem um er að ræða verulegan niðurgang eða kviðverki skal hafa eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við vökvaskorti með vökvagjöf og viðeigandi meðferð eftir því sem þörf er á (sjá kafla 4.8).

Ópíóíða-fráhvarfsheilkenni

Ópíóíða-fráhvarfsheilkenni er samsett af þremur eða fleiri af eftirfarandi teiknum og einkennum: andlegri vanlíðan, ógleði eða uppköstum, vöðvaverkjum, táraflæði eða nefrennsli, vikkun ljósopa eða hárrisi eða svitnun, niðurgangi, geispum, hita eða svefnleysi. Ópíóíða-fráhvarfsheilkenni kemur yfirleitt fram innan nokkurra mínútna eða daga eftir að ópíóíða-blokki hefur verið gefinn. Gæta skal varúðar með tilliti til ópíóíða-fráhvarfseinkenna. Ráðleggja skal sjúklingum að hætta notkun naldemedíns og hafa samband við læknum ef ópíóíða-fráhvarfseinkenni koma fram. Tilkynnt hefur verið um tilvik mögulegs ópíóíða-fráhvarfsheilkennis í klínísku rannsóknunum á naldemedíni (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem hafa skaddaðan blóð-heilaþröskuld (t.d. vegna frumkomins illkynja sjúkdóms í heila, meinvarpa í miðtaugakerfi eða bólgusjúkdóma, virks heila- og mænusiggs eða langt gengins Alzheimers sjúkdóms) geta verið í aukinni hættu á að fá ópíóíða-fráhvarfseinkenni eða minnkaða verkjastillingu. Íhuga skal heildarávinning/áhættu af notkun naldemedíns hjá þessum sjúklingum og hafa náð eftirlit með einkennum um ópíóíða-fráhvarfseinkenni.

Sjúklingar með hjarta- og æðasjúkdóma

Í klínísku rannsóknunum var naldemedín ekki rannsakað hjá sjúklingum sem höfðu sögu um nýlegt hjartadrep, heilaslag eða skammvinna heilablóðþurrð á síðastliðnum 3 mánuðum fyrir skimun. Hafa skal klínískt eftirlit með þessum sjúklingum á meðan þeir taka Rizmoic.

Rannsókn á QTc sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi ekki neina lengingu á QT-bilinu. Sjúklingar með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma voru ekki útilokaðir frá klínísku rannsóknunum á naldemedíni, en BMI ≥ 30 kg/m² og hár blóðþrýstingur í sjúkrasögu og/eða blóðfitutruflun eru þeir áhættuþættir sem oftast er greint frá.

Verulega skert lifrarstarfsemi

Naldemedín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Ekki er mælt með notkun naldemedíns hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Notkun samhliða öflugum CYP3A hemlum og virkjum

Samhliða notkun naldemedíns og öflugra CYP3A hemla (t.d. greipaldinsafa, ítrakónasóls, ketókónasóls, rítónavírs, indínavírs, sakínavírs, telitrómýsíns og klaritrómýsíns) leiðir til aukinnar útsetningar fyrir naldemedíni og getur aukið hættuna á aukaverkunum. Forðast skal notkun samhliða öflugum CYP3A hemlum.

Samhliða notkun naldemedíns og öflugra CYP3A virkja (t.d. jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*), rífampisíns, karbamasepíns, fenóbarbítals og fenýtóíns) leiðir til minnkaðar útsetningar fyrir naldemedíni og getur dregið úr verkun naldemedíns. Ekki er mælt með notkun samhliða öflugum CYP3A virkjum (sjá kafla 4.5). Samhliða notkun naldemedíns og miðlungsöflugra CYP3A virkja (t.d. efavírenz) hefur ekki verið metin og gæta skal varúðar við slíka notkun (sjá kafla 4.5).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á naldemedín

Naldemedín umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A, en að hluta til fyrir tilstilli UGT1A3 og er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) (sjá kafla 5.2).

Milliverkanir við CYP3A hemla

Ítrakónasól, öflugur CYP3A hemill, jók útsetningu fyrir naldemedíni 2,9-falt, en það getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum.

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A hemla svo sem greipaldinsafa, ítrakónasóls, ketókónasóls, rítónavírs, indínavírs, sakínavírs, telitrómýsíns og klaritrómýsíns. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun samhliða öflugum CYP3A hemlum skal hafa eftirlit með aukaverkunum (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun miðlungsöflugra CYP3A hemla svo sem flúkónasóls, getur aukið plasmabéttni naldemedíns. Ef lyfið er notað ásamt miðlungsöflugum CYP3A hemlum skal hafa eftirlit með aukaverkunum.

Engin hætta er á milliverkunum við notkun samhliða vægum CYP3A hemlum.

Milliverkun við öfluga og miðlungsöfluga CYP3A virkja

Rífampisín, öflugur CYP3A virki, dró marktækt úr útsetningu fyrir naldemedíni eða um 83%.

Ekki er mælt með samhliða notkun öflugra CYP3A virkja svo sem jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*), rífampisíns, karbamasepíns, fenóbarbítals og fenýtóíns. Samhliða notkun naldemedíns og miðlungsöflugra virkja (t.d. efavírenz) hefur ekki verið metin og hafa skal eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Milliverkanir við öfluga P-gp hemla

Samhliða notkun P-gp hemla svo sem cýklósporíns getur aukið plasmabéttni naldemedíns. Ef naldemedín er notað samhliða öflugum P-gp hemlum skal hafa eftirlit með aukaverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun naldemedíns á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Notkun naldemedíns á meðgöngu getur valdið óþíóíða-fráhvarfseinkennum hjá fóstri vegna vanþroskaðs blóð-heilaþröskuldar.

Ekki má nota naldemedín á meðgöngu nema meðferð með naldemedíni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort naldemedín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um rottur hafa sýnt útskilnað naldemedíns í mjólk (sjá kafla 5.3).

Í meðferðarskömmtum útskiljast flest óþíóíð (t.d. morfín, meperidín og metadón) út í brjóstamjólk í lágmarksmagni. Fræðilega er mögulegt að naldemedín valdi óþíóíða-fráhvarfseinkennum hjá nýbura sem fær brjóstamjólk frá móður sem tekur óþíóíða-blokka.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti.

Naldemedín má ekki nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif naldemedíns á frjósemi hjá mönnum. Naldemedín hafði engar klínískt mikilvægar aukaverkanir á frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Naldemedín hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem höfðu langvinna verki sem ekki voru vegna krabbameins og höfðu hægðatregðu af völdum óþíóíða, voru kviðverkir (7,8%), niðurgangur (5,9%), ógleði (3,6%) og uppköst (1,1%). Meirihluti þessara aukaverkana á meltingarveg voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og gengu til baka án þess að meðferð með naldemedíni væri hætt. Eitt alvarlegt tilvik kviðverkja og eitt alvarlegt tilvik ógleði voru tilkynnt hjá sjúklingum sem höfðu langvinna verki sem ekki voru vegna krabbameins og höfðu hægðatregðu af völdum óþíóíða.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum óþíóíða voru niðurgangur (24,5%) og kviðverkir (3,9%). Meirihluti þessara aukaverkana á meltingarveg voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og gengu til baka við meðferð. Tvö alvarleg tilvik niðurgangs voru tilkynnt hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum óþíóíða.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir af 200 míkrógramma naldemedín töflum hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki voru vegna krabbameins og hægðatregðu af völdum óþíóíða og hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum óþíóíða, sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum, eru settar fram í töflum samkvæmt MedDRA líffæraflokkun. Tíðniflokkunin er samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir settar fram samkvæmt líffæraflokkum og tíðni hjá sjúklingum sem eru með langvinna verki sem ekki eru vegna krabbameins og hægðatregðu af völdum ópíóíða

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			Ofnæmi ^a	
Meltingarfæri	Niðurgangur Kviðverkir ^b Ógleði Uppköst			Rof í meltingarvegi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Ópíóíða-fráhvarfs heilkenni		

^aEin tilkynning um alvarleg ofnæmisviðbrögð kom fram í klínískum rannsóknum á naldemedíni. Sjúklingurinn náði sér eftir að hann hætti í rannsókninni.

^bMedDRA valorð: kviðverkir, verkir í efri hluta kviðarholts, verkir í neðri hluta kviðarholts, óþægindi í kviðarholi

Tafla 2. Aukaverkanir settar fram samkvæmt líffæraflokkum og tíðni hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum ópíóíða

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur	Kviðverkir ^a		Rof í meltingarvegi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Ópíóíða-fráhvarfs heilkenni	

^aMedDRA valorð: kviðverkir, verkir í efri hluta kviðarholts, verkir í neðri hluta kviðarholts, óþægindi í kviðarholi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ópíóíða-fráhvarfsheilkenni

Hugsanlegt ópíóíða-fráhvarf, skilgreint sem að minnsta kosti þrjár aukaverkanir mögulega tengdar ópíóíða-fráhvarfi sem komu fram á sama sólarhring og sem voru ekki eingöngu tengdar meltingarfærunum, komu fyrir hjá 0,8% (9/1163) sjúklinga sem höfðu langvinna verki sem ekki voru af völdum krabbameins og höfðu hægðatregðu af völdum ópíóíða og fengu naldemedín, samanborið við 0,2% (2/1165) sjúklinga sem fengu lyfleysu óháð viðhaldsmeðferð með ópíóíðum og 0,6% (1/155) sjúklinga með krabbamein og hægðatregðu af völdum ópíóíða sem fengu 200 míkrogrömm af naldemedíni, samanborið við 0% (0/152) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Einkenni voru, án þess að upptalningin sé tæmandi, ofsvitnun, kuldahrollur, aukið táraflæði, hitakóf/andlitsroði, sóttthiti, hnerri, kuldatilfinning, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst, liðverkir, vöðvaverkir og hraður hjartsláttur (sjá kafla 4.4).

Meltingarfæri

Kviðverkir, niðurgangur, ógleði og uppköst voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki voru af völdum krabbameins og sem höfðu hægðatregðu af völdum ópíóíða og hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum ópíóíða. Meirihluti þessara aukaverkana á meltingarveg voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og gengu til baka við meðferð. Tíðni þess að sjúklingar hættu í rannsókninni vegna aukaverkana á meltingarveg í tengslum við meðferð með 200 míkrogrömmum af naldemedíni samanborið við lyfleysu var 3,2% og 1% hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki voru af völdum krabbameins og sem höfðu hægðatregðu af völdum ópíóíða og 4,5% og 0% hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum ópíóíða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Heilbrigðir sjálfboðaliðar

Í klínískum rannsóknum var heilbrigðum sjálfboðaliðum gefinn stakur skammtur af naldemedíni allt að 100 mg og endurteknir skammtar allt að 30 mg/sólarhring í 10 daga. Skammtaháð aukning á aukaverkunum á meltingarveg, þ.m.t. kviðverkjum, niðurgangi og ógleði, kom fram. Þessar aukaverkanirnar voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og gengu til baka.

Sjúklingar með hægðatregðu af völdum ópíóíða

Í klínískum rannsóknum hafa stakir skammtar af naldemedíni (0,01 mg til 3 mg) og endurteknir skammtar, 0,4 mg/sólarhring, verið gefnir sjúklingum með hægðatregðu af völdum ópíóíða. Sjúklingur sem tók einn stakan 1 mg skammt af naldemedíni fékk verulegt lyfjafrávarfsheilkenni, þ.m.t. ógleði og magakrampa og fékk esómeprasól og ondansetrón við ógleði og mídasólam hýdróklóríð við magakrömpum. Einkennin gengu til baka. Í klínískum rannsóknum kom í ljós að sjúklingar með hægðatregðu af völdum ópíóíða, sem fengu 0,4 mg/sólarhring (tvöfaldan ráðlagðan skammt) í 4 vikur, höfðu aukna tíðni aukaverkana á meltingarveg af völdum lyfsins, þ.m.t. niðurgang og kviðverki oft innan 1-2 sólarhringa eftir fyrsta skammtinn.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er til gegn naldemedíni. Naldemedín er ekki hægt að fjarlægja úr líkamanum með blóðskilun. Ef um ofskömmtun er að ræða skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra einkenna ópíóíða-frávarfsheilkennis (sjá kafla 4.4) og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við hægðatregðu, ópíóíða-blokkar með útlæga verkun, ATC-flokkur: A06AH05.

Verkunarháttur

Naldemedín blokkar ópíóíða-bindingu á mu-, delta-, og kappa-ópíóíða viðtökum. Naldemedín hefur útlæga verkun sem mu-ópíóíða viðtakablokki í vefjum svo sem meltingarveginum og dregur þannig úr hægðatregðu af völdum ópíóíða án þess að snúa við miðtaugakerfismiðlaðri verkun ópíóíða. Naldemedín er afleiða naltrexóns sem hliðarkeðju hefur verið bætt á sem eykur sameindaþyngd og skautað yfirborðssvæði og dregur þannig úr getu þess til að fara yfir blóð-heilaþröskuldinn. Því má búast við því að flæði naldemedíns inn í miðtaugakerfið sé hverfandi við ráðlagðan skammt. Auk þess er naldemedín hvarfefni P-glýkóprótein (P-gp) útflæðis-flutningspróteinsins, en það gæti einnig átt þátt í því að draga úr flæði naldemedíns inn í miðtaugakerfið. Samkvæmt þessu má gera ráð fyrir því að naldemedín hafi áhrif gegn hægðatregðu af völdum ópíóíða án þess að snúa við miðlægum verkjastillandi áhrifum þeirra.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi naldemedíns hjá sjúklingum sem hafa langvinna verki sem ekki eru vegna krabbameins og sem hafa hægðatregðu af völdum ópíóíða og hjá sjúklingum sem eru með krabbamein og hafa hægðatregðu af völdum ópíóíða.

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki eru vegna krabbameins og hafa hægðatregðu af völdum ópíóíða

Öryggi og verkun naldemedíns voru metin í tveimur nákvæmlega eins 12-vikna, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsóknum V9231 og V9232) þar sem naldemedín var notað án hægðalyfja og í þriðju rannsókninni sem var 52-vikna, slembiröðuð, tvíblind langtímarannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn V9235) þar sem naldemedín var notað með eða án fast skammts af hægðalyfi hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki voru vegna krabbameins og sem höfðu hægðatregðu af völdum ópíóíða.

Sjúklingar sem fengu fastan daglegan skammt af ópíóíðalyfi sem jafngildir ≥ 30 mg af morfíni í að minnsta kosti 4 vikur áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina og höfðu hægðatregðu af völdum ópíóíða að eigin sögn voru hæfir til þátttöku í rannsókninni.

Í rannsóknum V9231 og V9232 var hægðatregða af völdum ópíóíða staðfest á 2-vikna aðlögunartímabili (run-in period) áður en rannsóknin hófst og var skilgreind sem alls að hámarki 4 sjálfkrafa hægðalosanir í 14 daga samfleytt og < 3 sjálfkrafa hægðalosanir á hverju einnar viku tímabili með að minnsta kosti 25% sjálfkrafa hægðalosana þar sem eitt eða fleiri af eftirfarandi atriðum átti við: (1) rembingur, (2) harðar hægðir eða kögglar í hægðum; (3) tilfinning um að tæming væri ófullnægjandi; og (4) tilfinning um fyrirferð/stíflu í endaparmi. Í rannsókn V9235 var hægðatregða af völdum ópíóíða staðfest á 2-vikna aðlögunartímabili og var skilgreind sem að hámarki 4 sjálfkrafa hægðalosanir í 14 daga samfleytt og < 3 sjálfkrafa hægðalosanir á hverju einnar viku tímabili.

Sjálfkrafa hægðalosun var skilgreind sem hægðalosun án notkunar björgunarhægðalyfs (rescue laxative) á síðastliðnum 24 klukkustundum.

Í rannsóknum V9231 og V9232 þurftu sjúklingar annaðhvort að hafa verið án hægðalyfs eða vera tilbúnir til að hætta notkun hægðalyfs þegar skimun fór fram og vera tilbúnir til að nota eingöngu þau björgunarhægðalyf sem úthlutað voru meðan á skimunar- og meðferðartímabilum stóð. Allir þátttakendur í rannsóknunum höfðu áður tekið hægðalyf til meðferðar við hægðatregðu af völdum ópíóíða. Í rannsókn V9235 fengu sjúklingar sem voru á fastri meðferð með hægðalyfi þegar skimun fór fram (52,4%) að nota áfram sömu meðferð án breytingar meðan á rannsókninni stóð. Á aðlögunartímabilunum og meðferðartímabilunum í öllum þremur rannsóknunum var bisakódýl notað sem björgunarhægðalyf ef sjúklingar höfðu ekki haft hægðir í 72 klukkustundir og þeir máttu nota stólpípu í eitt skipti ef þeir höfðu ekki enn haft hægðir 24 klukkustundum eftir að þeir tóku bisakódýl.

Sjúklingar sem höfðu merki um veruleg frávík í byggingu meltingarvegarins voru ekki teknir inn í rannsóknirnar.

Alls var 547 sjúklingum í rannsókn V9231, 551 sjúklingi í rannsókn V9232 og 1246 sjúklingum í rannsókn V9235 slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá 200 míkrogrömm af naldemedíni eða lyfleysu einu sinni á sólarhring í 12 vikur í rannsóknum V9231 og V9232, og 52 vikur í rannsókn V9235.

Í rannsóknum V9231, V9232 og V9235 var meðalaldur þátttakenda 53,2 ár, 14,8% voru 65 ára eða eldri, 62,0% voru konur og 80,2% voru hvítir einstaklingar.

Í rannsókn V9231 voru þrjár algengustu tegundir verkja bakverkir (62,0%), verkir í hálsi (8,3%) og slitgigt (5,3%). Í rannsókn V9232 voru það bakverkir (53,6%), verkir (10,2%) og liðverkir (7,8%). Í rannsókn V9235 voru þrjár algengustu tegundir verkja bakverkir (58,0%), slitgigt (9,5%) og verkir í hálsi (8,1%).

Áður en sjúklingarnir voru teknir inn í rannsóknina höfðu þeir notað það ópíóíðalyf sem þeir voru að taka í að meðaltali 5 ár. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsóknum V9231, V9232 og V9235 voru að taka fjölmörg mismunandi ópíóíðalyf.

Við upphaf rannsóknarinnar var daglegur skammtur morfinjafngilds ópíóíðalyfs 132,42 mg, 120,93 mg og 122,06 mg á sólarhring í rannsóknum V9231, V9232 og V9235, talið upp í sömu röð.

Við upphaf rannsóknarinnar var sjálfkrafa hægðalosun að meðaltali 1,31 í rannsókn V9231; 1,17 í rannsókn V9232 og 1,60 í rannsókn V9235.

Aðalendapunkturinn í rannsóknum V9231 og V9232 var hlutfall þeirra sem svöruðu með sjálfkrafa hægðalosun, skilgreint sem: ≥ 3 sjálfkrafa hægðalosunir á viku og breyting frá upphafsgildi um ≥ 1 sjálfkrafa hægðalosun á viku í að minnsta kosti 9 af rannsóknarvikunum 12 og í 3 af síðustu 4 vikunum. Aðalendapunktur verkunar í rannsókn V9235 var breytingin á tíðni hægðalosana á viku frá upphafi til vikna 12, 24, 36 og 52.

Tölfræðilega marktækur munur var á naldemedín meðferðarhópnum samanborið við lyfleysuhópinn hvað varðar aðalendapunktinn í rannsóknum V9231 og V9232 (sjá töflu 3).

Í rannsóknum V9231 og V9232 voru 4 aukaendapunktur (sjá töflu 3).

Tafla 3. Klínískar niðurstöður úr rannsóknum V9231 og V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedín (N=273)	Lyfleysa (N=272)	Naldemedín (N=276)	Lyfleysa (N=274)
Hlutfall þeirra sem sýndu svörun með sjálfkrafa hægðalosun	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Munur milli meðferða	13,0% (95% CI: 4,8%; 21,3%, p=0,0020*)		18,9% (95% CI: 10,8%; 27,0%, p < 0,0001*)	
Breyting á tíðni sjálfkrafa hægðalosunar á viku (meðaltal minnstu kvaðrata)				
Frá upphafsgildi til síðustu 2 vikna meðferðar**	3,42	2,12	3,56	2,16
Frá upphafsgildi til viku 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
Breyting á tíðni fullkominnar sjálfkrafa hægðalosunar á viku (meðaltal minnstu kvaðrata)				
Frá upphafsgildi til síðustu 2 vikna meðferðar**	2,58	1,57	2,77	1,62
Breyting á tíðni sjálfkrafa hægðalosunar án rembings á viku (meðaltal minnstu kvaðrata)				
Frá upphafsgildi til síðustu 2 vikna meðferðar***	1,46	0,73	1,85	1,10

CI=öryggisbil (Confidence Interval)

*Tölfræðilega marktækt: p-gildi byggð á Cochran-Mantel-Haenszel prófi.

** p < 0,0001

*** p=0,0003 fyrir rannsókn V9231 og p=0,0011 fyrir rannsókn V9232

Í rannsókn V9235 var verkun naldemedíns samanborið við lyfleysu metin sem aukaendapunktur eftir tíðni hægðalosunar eins og fram kemur í töflu 4.

Tafla 4. Breyting á tíðni hægðalosunar á viku frá upphafsgildi við hverja komu til læknis (meðaltal minnstu kvaðrata) hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla (ITT population) í rannsókn V9235

	Naldemedín (N=621)	Lyfleysa (N=620)
Meðaltíðni hægðalosunar við upphaf rannsóknar	2,02	2,02
Breyting á tíðni hægðalosunar á viku		
Vika 12*	3,70	2,42
Vika 24*	3,77	2,77
Vika 36*	3,88	2,88
Vika 52*	3,92	2,92

*tölulegt (nominal) $p \leq 0,0001$

Verkun og öryggi voru einnig metin hjá undirhópi sem sýndi ófullnægjandi svörun við hægðalyfi og undirhópi sem sýndi fullnægjandi svörun við hægðalyfi.

Í rannsóknum V9231 og V9232 voru sjúklingar sem samkvæmt skráningu á samhliða lyfjum voru á meðferð með hægðalyfi áður en þeir komu inn í rannsóknina, hættu notkun þess innan 30 daga fyrir skimun og höfðu hægðatregðu af völdum óþíóíða að eigin sögn, skilgreindir sem sjúklingar sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hægðalyfi.

Að auki voru sjúklingar sem ekki voru á hægðalyfjum innan 30 daga fyrir skimun og fengu eingöngu björgunarhægðalyf við eða eftir skimun skilgreindir sem sjúklingar sem sýndu fullnægjandi svörun við hægðalyfi. Fjöldi sjúklinga í undirhópnum sem sýndi ófullnægjandi svörun við hægðalyfi og undirhópnum sem sýndi fullnægjandi svörun við hægðalyfi var 629 (naldemedín: 317 og lyfleysa: 312) og 451 (naldemedín: 223 og lyfleysa: 228) í samanlögðum rannsóknum V9231 og V9232. Allir þátttakendur í rannsóknunum höfðu áður tekið hægðalyf til meðferðar á hægðatregðu fyrir þátttöku sína í rannsóknum V9231 eða V9232.

Í undirhópnum sem sýndi ófullnægjandi svörun við hægðalyfi var hlutfall þeirra sem sýndu svörun hærra hjá þeim sem fengu naldemedín (46,4%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu (30,2%) og mismunurinn á milli hópanna (16,2%) var tölfræðilega marktækur ($p < 0,0001$).

Í undirhópnum sem sýndi fullnægjandi svörun við hægðalyfi var, í samræmi við niðurstöður í hópnum sem sýndi ófullnægjandi svörun við hægðalyfi, stærra hlutfall einstaklinga sem sýndu svörun af þeim sem fengu naldemedín (54,3%) samanborið við lyfleysu (38,9%) og munurinn milli hópanna (15,6%) var tölfræðilega marktækur ($p=0,0009$).

Í rannsókn V9235 sýndu niðurstöður varðandi langtímaverkun, sem skilgreind var sem breyting á tíðni hægðalosana í viku 52 frá upphafstíðni og metin var sem aukaendapunktur, að tíðni hægðalosana hjá einstaklingum í hópnum sem fékk naldemedín jókst samanborið við einstaklinga í hópnum sem fékk lyfleysu, bæði í undirhópnum sem sýndi ófullnægjandi svörun við hægðalyfi (3,10 samanborið við 1,90; $p=0,0210$) og í undirhópnum sem sýndi fullnægjandi svörun við hægðalyfi (4,26 samanborið við 3,39; $p=0,1349$).

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum óþíóíða
Öryggi og verkun naldemedíns var einnig metin í 2 slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (V9222 og V9236) hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum óþíóíða.

Einstaklingar þurftu að hafa verið á meðferð með óþíóíðum í ≥ 14 daga áður en skimun fór fram og þurftu að vera á föstum skammti. Rannsóknirnar fólu í sér 2-vikna skimunartímabil, 2-vikna meðferðartímabil og 4-vikna eftirfylgnitímabil. Sjúklingar sem voru á meðferð með hægðalyfi í skimunarheimsókninni þurftu að halda henni áfram með föstum skammti til loka meðferðartímabilsins. Sjúklingar máttu fá björgunarhægðalyf ef þörf var á án tillits til þess hvort þeir

voru að jafnaði á föstum skammti af hægðalyfi í upphafi (að undanskildum síðustu 24 klukkustundunum fyrir upphaf meðferðartímabilsins).

Í rannsóknum V9222 og V9236 var hægðatregða af völdum ópíóíða staðfest á 2-vikna aðlögunartímabili og var skilgreind sem ≤ 5 sjálfkrafa hægðalosarir í 14 daga samfleytt áður en slembiröðun fór fram og ≥ 1 af eftirfarandi einkennum frá þörmum við $\geq 25\%$ allra hægðalosana án tillits til notkunar björgunarhægðalyfja: rembingur meðan á hægðalosun stóð, tilfinning um ófullkomna tæmingu, harðar hægðir eða lítil spörð.

Í rannsóknum V9222 og V9236, var meðalaldur einstaklinga 64,3 ár; 51,8% voru 65 ára og eldri; 39,4% voru konur og 97,1% voru japanskir einstaklingar.

Sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum ópíóíða voru gefin 200 míkrogrömm af naldemedíni eða lyfleysu í 2 vikur. Aðalendapunkturinn fyrir rannsókn V9236 og aukaendapunkturinn, án margföldunaraðlögunar, fyrir rannsókn V9222 voru hlutfall þeirra sem sýndu svörun með sjálfkrafa hægðalosun á 2-vikna meðferðartímabilinu. Sjúklingur sem sýndi svörun var skilgreindur sem sjúklingur með tíðni sjálfkrafa hægðalosunar ≥ 3 á viku og aukningu frá upphafsgildum um ≥ 1 sjálfkrafa hægðalosun á viku á 2-vikna meðferðartímabilinu.

Tafla 5. Hlutfall þeirra sem sýndu svörun með sjálfkrafa hægðalosun hjá sjúklingum með krabbamein og hægðatregðu af völdum ópíóíða á 2-vikna meðferðartímabilinu (rannsóknir V9222 og V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedín (N=58)	Lyfleysa (N=56)	Munur milli meðferða [95% CI]	Naldemedín (N=97)	Lyfleysa (N=96)	Munur milli meðferða [95% CI]
Sjúklingar sem sýndu svörun, 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-gildi*			< 0,0001			< 0,0001

*Tölfræðilega marktækt: p-gildi byggð á kí-kvaðrat prófi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Rizmoic hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á hægðatregðu af völdum ópíóíða (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Plasmabéttni naldemedíns nær hámarki eftir u.þ.b. 0,75 klukkustundir við frásog á fastandi maga. Nýting naldemedíns hefur ekki verið staðfest. Áætlað er að nýting naldemedíns sé á bilinu 20% til 56%.

Matur hefur engin klínískt marktæk áhrif. Hámarksþéttni í plasma minnkaði um 35% og tíminn að hámarksþéttni í plasma lengdist úr 0,75 klst. á fastandi maga í 2,5 klst. Þegar lyfið var tekið inn með mat, en enginn marktækur munur kom fram á flatarmálinu undir þéttiferlinum við neyslu matar. Samkvæmt þessum niðurstöðum má taka naldemedín með eða án matar (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Naldemedín er að miklu leyti bundið sermispróteinum, að stærstum hluta albúmíni í mannasermi og í minna mæli $\alpha 1$ -sýru-glýkópróteini og γ -glóbúlíni, og er hlutfall próteinbindingar hjá mönnum að meðaltali 93,2%. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 155 lítrar.

Umbrot

Naldemedín umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A í nor-naldemedín með minniháttar framlagi UGT1A3 til myndunar á naldemedíni 3-G.

Eftir gjöf [14C]-merkts naldemedíns til inntöku var aðalumbrotsefnið í plasma nor-naldemedín og var hlutfallsleg útsetning fyrir því samborið við naldemedín um það bil 9% samborið við 13%. Naldemedín 3-G var minniháttar umbrotsefni í plasma og var hlutfallsleg útsetning fyrir því samborið við naldemedín minni en 3%.

Naldemedín klofnar einnig í meltingarveginum og myndar bensamídín og naldemedín karboxýlsýru.

Í *in vitro* rannsóknum við meðferðarþéttni hamlaði naldemedín ekki helstu CYP ensímunum (þar með talið CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A og CYP4A11 ísóensímunum) og er ekki hemill á OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K og BSEP flutningsprótein. Naldemedín olli ekki marktækri hvatningu CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 ísóensíma. Því er ekki búist við að meðferð með naldemedíni breyti lyfjahlvörfum lyfja sem eru gefin samtímis og eru hvarfefni þessara ensíma og flutningspróteina.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími brotthvarfs naldemedíns er um það bil 11 klst. og heildarúthreinsun (CL/F) naldemedíns er 8,4 l/klst. Eftir gjöf geislamerkts naldemedíns til inntöku var 57,3% skammtsins skilinn út með þvagi og 34,8% með hægðum sem [oxadíásól-¹⁴C]-naldemedín og 20,4% skammtsins skilinn út sem [karbónýl-¹⁴C]-naldemedín í þvagi og 64,3% með hægðum. Um það bil 20% naldemedín skammtsins var skilinn út óbreyttur með þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Hámarksþéttni í plasma og flatarmálið undir þéttiferlinum jukust nánast í réttu hlutfalli á skammtabilinu 0,1 til 100 mg. Smávægileg uppsöfnun (1 til 1,3-föld) á hámarksþéttni í plasma og flatarmáli undir þéttiferlinum kom fram eftir gjöf endurtekinnna skammta einu sinni á sólarhring á fastandi maga í 10 daga.

Lyfjahlvörf hjá undirhópum

Aldur, kyn, líkamsþyngd og kynþáttur

Greining á lyfjahlvörfum hópa í klínískum rannsóknum á naldemedíni sýndi ekki klínískt mikilvæg áhrif aldurs, kyns, líkamsþyngdar eða kynþátta á lyfjahlvörf naldemedíns.

Lyfjahlvörf naldemedíns hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf naldemedíns eftir gjöf staks 200 míkrogramma skammts af naldemedíni voru rannsökuð hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnaðist blóðskilunar og borin saman við heilbrigða einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf naldemedíns hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnaðist blóðskilunar og hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi voru svipuð.

Plasmaþéttni naldemedíns hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnaðist blóðskilunar var svipuð hvort sem naldemedín var gefið fyrir eða eftir blóðskilun, sem sýnir að blóðskilun fjarlægði naldemedín ekki úr blóðinu.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf eftir stakan 200 míkrogramma skammt af naldemedíni voru rannsökuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi sem var flokkuð sem væg (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsmikil (Child-Pugh flokkur B) og borin saman við heilbrigða einstaklinga með

eðlilega lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf naldemedíns hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi voru svipuð. Áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) á lyfjahvörf naldemedíns voru ekki metin.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í rannsókninni á frjósemi og þroska fósturvísa hjá rottum sást lenging á tímgunarhring (dioestrous phase) við 10 mg/kg/sólarhring eða meira, en sást ekki við 1 mg/kg/sólarhring (12-falda útsetningu [AUC_{0-24 klst.}] hjá mönnum við 200 míkrogramma skammt til inntöku). Áhrifin á tímgunarhringinn eru ekki talin klínískt mikilvæg við þá skammta sem lagt er til að notaðir séu til meðferðar. Engar aukaverkanir sást á frjósemi og æxlunargetu karlkyns og kvenkyns dýra við allt að 1.000 mg/kg/sólarhring (meira en 16.000-föld útsetning [AUC_{0-24 klst.}] hjá mönnum við 200 míkrogramma skammt til inntöku).

Í rannsókninni á þroska fyrir og eftir got hjá rottum sem fengu 1.000 mg/kg/sólarhring dó ein rotta þegar hún gaut og við 30 mg/kg/sólarhring og 1.000 mg/kg/sólarhring nærðust ungarnir illa af spena, þyngdust ekki og neyttu minni matar. Lækkun varð á lífvænleikastuðli á 4. degi eftir got við 30 og 1.000 mg/kg/sólarhring og við 1.000 mg/kg/sólarhring voru ungar léttir og seinkun varð á því að ytri eyru losnuðu frá höfuðleðrinu. Engar aukaverkanir sást á þroska fyrir og eftir got við 1 mg/kg/sólarhring (12-falda útsetningu [AUC_{0-24 klst.}] hjá mönnum við 200 míkrogramma skammt til inntöku).

Hjá ungasfullum rottum sást að geislavirkt [karbónýl-¹⁴C]-naldemedín fór yfir fylgju. Geislavirkt [karbónýl-¹⁴C]-naldemedín var skilið út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottuungum, við sömu skammta, var útsetning aukin hjá rottuungum (10 dögum eftir fæðingu) samanborið við fullorðin dýr (2,3 til 7,4-falt). Nýjar vefjameinafræðilegar niðurstöður komu fram, af öllum skömmtum sem prófaðir voru, í eggjastokkum (þriðja stigs bú/gulbúsblöðrur) hjá kvenkyns rottum til viðbótar við óreglulega tímgunarhringi, ofvöxt mjólkurkirtla og umbreytingu þekjufrumna í leggöngum yfir í slímmyndandi frumur sem þegar hafði sést hjá fullorðnum dýrum (minnsti prófaði skammtur samsvaraði útsetningarmörkum sem voru 6 eða meira, en það fór eftir aldri unganna). Einnig kom fram að leggöng opnuðust þremur dögum fyrr, sem sýnir snemmbæran kynþroska, en aðeins við mikla útsetningu sem talin er nægilega mikið meiri en hámarksútsetning hjá mönnum af 200 míkrogramma skammti til inntöku.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól

Natríumkroskarmellósi

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Talkúm

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/álþynna sem inniheldur 7, 10 eða 14 filmuhúðaðar töflur.
Pakkningastærðir með 7, 10, 28, 30, 84 eða 100 filmuhúðuðum töflum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. febrúar 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Rizmoic 200 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur
naldemedín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 míkrogrömm af naldemedíni (sem tósýlat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
10 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rizmoic

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Rizmoic 200 míkrogrömm töflur
naldemedín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Shionogi

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rizmoic 200 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur naldemedín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rizmoic og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rizmoic
3. Hvernig nota á Rizmoic
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rizmoic
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rizmoic og við hverju það er notað

Rizmoic inniheldur virka efnið naldemedín.

Það er lyf sem er notað fyrir fullorðna til meðferðar við hægðatregðu af völdum verkjalyfja sem nefnast ópíóíðalyf (t.d. morfín, oxýkódón, fentanýl, tramadol, kódeín, hýdrómorfón og metadón).

Ópíóíðaverkjalyfið gæti valdið eftirfarandi einkennum:

- fátíðari hægðalosunum
- hörðum hægðum
- magaverk
- verk í endaparmi við að reyna að þrýsta hörðum hægðum út
- tilfinningu um að þarmurinn hafi ekki tæmst, eftir að þú hefur haft hægðir.

Rizmoic má nota hjá sjúklingum sem eru á ópíóíðalyfjum vegna krabbameinsverkja eða vegna langvarandi verkja sem eru ekki af völdum krabbameins, eftir að þeir hafa áður fengið meðferð með hægðalyfi.

2. Áður en byrjað er að nota Rizmoic

Ekki má nota Rizmoic:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir naldemedíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þarmarnir eru stíflaðir eða gat hefur komið á þá, eða ef mikil hætta er á að þarmarnir stíflist, vegna þess að stífla getur valdið því að gat komi á þarmavegginn.

Ekki taka lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, ræddu þá við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú notar Rizmoic.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi **áður en** Rizmoic er notað:

- ef þú ert með sjúkdóm sem gæti haft áhrif á þarmavegginn svo sem:
 - magasár
 - stækkaðan ristil vegna sjúkdóms sem nefnist Ogilvies heilkenni
 - ristilpokabólgu (sjúkdómur þar sem bólga er í kviðarholinu)
 - krabbamein í þörmum eða lífhimnu. Lífhimnan er himna sem klæðir kviðarholið að innan.
 - sjúkdóm sem veldur miklum bólgu í meltingarveginum svo sem Crohns sjúkdóm.
- ef þú ert með krabbamein í heila eða miðtaugakerfi, heila- og mænisigg eða Alzheimers sjúkdóm. Ef þú hefur þessa sjúkdóma og færð óþróiða-fráhvarfseinkenni (sjá kafla 4) eða ef óþróiðalyfið hefur ekki lengur stjórn á verkjunum skaltu hafa samband við lækinn án tafar.
- ef þú hefur fengið hjartaáfall á síðastliðnum 3 mánuðum eða ef þú ert með önnur alvarleg vandamál tengd hjarta sem valda daglegum einkennum.
- ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm svo sem lifrarsjúkdóm vegna áfengissýki, veirusýkingu í lifur eða skerta lifrarstarfsemi.
- ef þú tekur ákveðin lyf svo sem ítrakónasól við sveppasýkingum, eða sýklalyf sem nefnist rífampisín til meðferðar við berklum eða öðrum sýkingum. Sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Rizmoic“.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, eða ef þú ert ekki viss, talaðu þá við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Rizmoic.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi án tafar **á meðan** Rizmoic er notað:

- ef þú færð **verulega, viðvarandi eða versnandi magaverki**, vegna þess að það gætu verið einkenni um gat á þarmaveggnum sem getur verið lífshættulegt. Talaðu við lækinn án tafar og hættu að nota Rizmoic.
- ef þú færð **einkenni um óþróiða-fráhvarfsheilkenni** (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir) sem getur komið fyrir innan nokkurra mínútna eða nokkurra daga eftir inntöku lyfs svo sem Rizmoic. Hættu að taka Rizmoic og hafðu samband við lækinn ef þú færð óþróiða-fráhvarfseinkenni.
- ef þú ert með **verulegan niðurgang eða magaverk**, láttu þá lækinn vita svo að læknirinn geti haft eftirlit með þér og veitt þér meðferð með vökvagjöf og viðeigandi lyfjum ef þörf er á.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglungum yngri en 18 ára vegna þess að áhrif lyfsins hjá börnum og unglungum eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Rizmoic

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- Rífampisín, klaritrómýsín eða telitrómýsín (sýklalyf)
- Ítrakónasól eða ketókónasól (lyf til meðferðar við sveppasýkingum)
- Rítónavír, indínavír eða sakínavír (lyf við HIV sýkingu)
- Fenýtóín, karbamasepín, fenóbarbítal (lyf til meðferðar við flogaveiki)
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) jurtalyf sem notað er við þunglyndi

Notkun þessara lyfja samtímis Rizmoic getur haft áhrif á það hvernig naldemedín verkar eða aukið aukaverkanir þess.

Notkun Rizmoic með drykk

Þú mátt ekki drekka mikið af greipaldinsafa á meðan þú notar Rizmoic.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Áhrif lyfsins hjá þunguðum konum eru ekki þekkt. Læknirinn mun ráðleggja þér varðandi það hvort þú getur notað Rizmoic ef þú ert þunguð.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Rizmoic stendur vegna þess að ekki er vitað hvort naldemedín berst í brjóstamjólki. Talaðu við lækinn ef þú ert nú þegar með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Rizmoic hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Rizmoic inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rizmoic

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður skammtur er ein 200 míkrogramma tafla einu sinni á dag.
- Taka má Rizmoic með eða án hægðalyfja.
- Taka má Rizmoic á hvaða tíma dags sem er, með mat eða milli máltíða. Engu að síður, þegar þú byrjar að taka lyfið, taktu það þá um það bil á sama tíma á hverjum degi.
- Engin þörf er á að breyta skammti ópíóíðalyfsins áður en byrjað er að taka Rizmoic.

Ef hætt er að nota ópíóíðalyfið

Þú átt að hætta að taka Rizmoic þegar þú hættir að taka ópíóíðaverkjalyfið.

Ef tekinn er stærri skammtur af Rizmoic en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið meira af Rizmoic en þú átt að gera, talaðu þá við lækinn eða farðu á næsta sjúkrahús. Haft verður eftirlit með þér með tilliti til ópíóíða-fráhvarfseinkenna (sjá kafla 2, undir „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og kafla 4).

Ef gleymist að taka Rizmoic

Ef þú gleymir að taka Rizmoic töflu áttu að taka hana strax og þú manst eftir því.

Hinsvegar, ef það eru færri en 12 klukkustundir þangað til þú átt að taka næsta skammt, áttu að sleppa skammtinum sem gleymdist og bíða þar til tími er kominn til að taka næstu töflu.

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Rizmoic

Ef þú hættir að taka Rizmoic á meðan þú heldur áfram að taka ópíóíðalyfið getur hægðatregðan komið aftur. Talaðu við lækinn ef þú hættir að taka Rizmoic.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Rizmoic og hafðu samband við lækinn ef þú færð sambland af 3 eða fleiri af eftirfarandi einkennum **óþiðja-fráhrarfs** á sama sólarhring:

- depurð
- ógleði eða uppköstum
- verkjum í vöðvum
- auknu táraflæði eða nefrennsli
- víkkun ljósopa
- að hárin á húðinni rísa
- svitamyndun
- niðurgangi
- geispum
- hita
- svefnleysi

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir af þessu lyfi:

Ef þú ert á meðferð með óþiðjalyfi við langvinnum verkjum sem ekki eru af völdum krabbameins.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð áttu að hætta að taka Rizmoic og fara til læknis eða á sjúkrahús án tafar. Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru m.a.: þroti á höndum, fótum, öklum, andliti, vörum eða í koki sem getur valdið erfiðleikum við kyngingu eða öndun, kláði í húð og ofsakláði (útbrot).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- magaverkur
- ógleði
- uppköst

Ef þú ert á meðferð með óþiðjalyfi vegna krabbameins.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur

Algengar:

- magaverkir

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- rof í meltingarvegi (gat kemur á þarmavegginn)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rizmoic

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til að verja töflurnar gegn ljósi og raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rizmoic inniheldur

- Hver tafla inniheldur 200 míkrogrömm af naldemedíni (sem tósýlat).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Mannitól, natríum kroskarmellósi (sjá kafla 2 undir „Rizmoic inniheldur natríum“) og magnesíum sterat.
Filmuhúð: hýprómellósi, talkúm og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rizmoic og pakkningastærðir

Rizmoic er kringlótt, um það bil 6,5 mm í þvermál, gul filmuhúðuð tafla með áþrykktu „222“ og Shionogi merkinu á annarri hliðinni og „0.2“ á hinni hliðinni.

Lyfið er afgreitt í álpynnum, sem innihalda 7, 10 eða 14 töflur.
Pakkningastærðir innihalda 7, 10, 28, 30, 84 eða 100 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

Framleiðandi

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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/Tηλ:
+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**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.