

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rizmoic 200 mikrogramma pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mikrogramma ta' naldemedine (bħala tosylate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola safra tonda, b'dijametru ta' madwar 6.5 mm, imnaqxa b' '222' u l-logo ta' Shionogi fuq naħa waħda u '0.2' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rizmoic huwa indikat għat-trattament ta' stitikezza minħabba opjojdi (OIC, *opioid-induced constipation*) f'pazjenti adulti li fil-passat ġew ttrattati b'lassattiv.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' naldemedine hija ta' 200 mikrogramma (pillola waħda) kuljum.

Rizmoic jista' jintuza ma' jew mingħajr lassattiv(i). Jista' jittieħed fi kwalunkwe hin tal-jum iżda hu rakkomandat li jittieħed fl-istess hin kuljum.

Tibdil fil-kors ta' dożaġġ analġeziku qabel ma jinbada Rizmoic ma jkunx meħtieġ.

Rizmoic irid jitwaqqaf jekk it-trattament bil-prodott mediċinali għall-uġiġħ tal-opjojdi jitwaqqaf.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Minħabba l-esperjenza terapewtika limitata f'pazjenti li jkollhom 75 sena jew iktar, it-terapija b'naldemedine għandha tinbada b'kawtela f'dan il-grupp ta' età.

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Minħabba l-esperjenza terapewtika limitata, pazjenti b'indeboliment sever renali għandhom ikunu mmonitorjati klinikament meta tinbada t-terapija b'naldemedine.

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat epatiku.

L-użu f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Prodotti medicinali opjojdi kontra l-uġiġh

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti ttrattati bi prodott(i) medicinali opjojdi kontra l-uġiġh f'dozi ta' kuljum ta' aktar mill-ekwivalenti ta' 400 mg ta' morfina. M'hemmx esperjenza f'pazjenti ttrattati għal stitikezza ikkaġunata minn mu-agonists opjojdi parzjali (eż. buprenorphine).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' naldemedine fi tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Rizmoic għandu jittiehed darba kuljum, mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'ostruzzjoni jew perforazzjoni gastrointestinali magħrufa jew issuspettata jew pazjenti f'riskju akbar ta' ostruzzjoni rikorrenti, minhabba l-potenzjal għal perforazzjoni gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Perforazzjoni gastrointestinali

Każijiet ta' perforazzjoni gastrointestinali ġew irrappurtati wara t-tqeghid fis-suq, li kienu jinkludu każijiet fatali, meta naldemedine intuża f'pazjenti b'riskju akbar ta' perforazzjonijiet gastrointestinali (GI), (eż. marda divertikulari u tumuri malinni sottostanti tal-passaġġ gastrointestinali jew metastasi peritoneali).

Naldemedine m'għandux jintuża f'pazjenti b'ostruzzjoni gastrointestinali magħrufa jew issuspettata jew pazjenti f'riskju akbar ta' ostruzzjoni rikorrenti, minhabba l-potenzjal għal perforazzjoni gastrointestinali (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela fir-rigward tal-użu ta' naldemedine f'pazjenti bi kwalunkwe kundizzjonijiet li jistgħu jirriżultaw f'integrità indebolita tal-ħajt tal-passaġġ gastrointestinali (eż. il-marda tal-ulċera peptika, is-sindromu ta' Ogilvie, tumuri malinni tal-passaġġ gastrointestinali, il-marda ta' Crohn). Għandu jiġi kkunsidrat l-benefiċċju/riskju globali għal kull pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġi mmonitorjati għall-iżvilupp ta' wġiġh addominali sever, persistenti jew li jmur għall-aġħar. Jekk ikunu ssuspettati ostruzzjoni jew perforazzjoni, naldemedine għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali

Reazzjonijiet avversi addominali (eż. uġiġh addominali, rimettar u dijarea) ġew irrappurtati b'Rizmoic. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapurtaw sintomi severi, persistenti, jew li jkunu qed jiggravaw lit-tabib tagħhom. F'każijiet ta' dijarea severa jew uġiġh addominali, il-pazjent għandu jkun immonitorjat u ttrattat għall-deidratazzjoni bl-użu ta' deidratazzjoni mill-ġdid u trattament xieraq kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi

Is-sindromu ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi huwa gabra ta' tlieta jew aktar minn dawn is-sinjali jew sintomi li ġejjin: burdata disforika, dardir jew rimettar, uġiġh fil-muskoli, lakrimazzjoni jew rinorrea, dilatazzjoni pupillarja jew erezzjoni tax-xaġħar jew ħruġ ta' għaraq, dijarea, titwib, deni jew nuqqas ta' rqaq. Is-sindromu ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi tipikament jiżviluppa fi ftit minuti sa diversi jiem wara l-ġhoti ta' antagonist tal-opjojdi. Għandu jkun hemm kawtela fir-rigward tas-sintomi kkawżati meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jkomplux naldemedine u biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk ikun hemm sintomi kkawżati meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi. Każijiet tas-sindromu ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi possibbli ġew irrappurtati fil-programm kliniku b'naldemedine (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkollhom interruzzjonijiet tal-barriera demm-moħħ (eż., tumuri malinni primarji fil-moħħ, metastasi jew kundizzjonijiet infjammatorji oħra fis-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*), sklerozi multipla attiva u l-marda ta' Alzheimer avvanzata), jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sintomi kkawżati meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi jew analġeżija mnaqqsa. Il-benefiċċju/riskju globali ta' naldemedine għandu jiġi kkunsidrat f'dawn il-pazjenti b'monitoraġġ mill-qrib għal sintomi kkawżati meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi.

Pazjenti b'kundizzjonijiet kardjovaskulari

Naldemedine ma kienx studjat fil-programm ta' provi kliniċi f'pazjenti li kellhom storja medika riċenti ta' infart mijokardijaku, puplesija jew attakk iskemiku temporanju fi żmien 3 xhur mill-iscreening. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati klinikament meta jieħdu Rizmoic. Studju dwar il-QTc imwettaq permezz ta' naldemedine fuq voluntiera b'saħħithom ma wera l-ebda titwil tal-intervall tal-QT. Pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' mard kardjovaskulari ma kinux esklużi mill-programm ta' provi kliniċi b'naldemedine, b'BMI ta' ≥ 30 kg/m², u storja medika ta' ipertensjoni u/jew dislipidemija bħala l-fatturi ta' riskju l-aktar komuni rrapportati.

Indeboliment sever epatiku

Naldemedine ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku. L-użu ta' naldemedine mhux rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Użu fl-istess ħin ma' inibituri u indutturi qawwija ta' CYP3A

Użu fl-istess ħin ta' naldemedine ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (eż. meraq tal-grejpfrut, itraconazole, ketoconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, telithromycin u clarithromycin) iwassal għal żieda fl-esponiment ta' naldemedine u jista' jżid r-riskju ta' reazzjonijiet avversi. L-użu fl-istess ħin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat.

L-użu fl-istess ħin ta' naldemedine ma' indutturi qawwija ta' CYP3A (eż. St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifampin, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin) iwassal għal tnaqqis fl-esponiment ta' naldemedine u jista' jnaqqas l-effikaċja ta' naldemedine. L-użu fl-istess ħin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5). L-użu fl-istess ħin ta' naldemedine ma' indutturi moderati ta' CYP3A (eż. efavirenz) ma giex stabbiliti u għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 4.5)

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq naldemedine

Naldemedine huwa primarjament metabolizzat permezz ta' CYP3A b'xi kontribuzzjoni minn UGT1A3 u huwa substrat ta' P-glikoproteina (P-gp) (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjonijiet ma' inibituri ta' CYP3A

Itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, żied l-esponiment għal naldemedine b'2.9 darbiet, li jista' jirriżulta f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi.

L-użu fl-istess ħin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A bħal meraq tal-grejpfrut, itraconazole, ketoconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, telithromycin u clarithromycin għandu jiġi evitat. Jekk l-użu ma' inibituri qawwija ta' CYP3A huwa inevitabbli, immonitorja għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4).

L-użu fl-istess ħin ma' inibituri moderati ta' CYP3A bħal fluconazole, jista' jżid il-koncentrazzjoni ta' naldemedine fil-plażma. Jekk jintuża ma' inibituri moderati ta' CYP3A, immonitorja għal reazzjonijiet avversi.

M'hemm l-ebda riskju ta' interazzjoni mal-użu fl-istess ħin ta' inibituri ħfief ta' CYP3A.

Interazzjoni ma' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A

Rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, naqqas b'mod sinifikanti l-esponiment għal naldemedine bi 83%.

L-użu fl-istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A bħal St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifampicin, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin mhux rakkomandat. L-użu fl-istess hin ta' naldemedine ma' indutturi moderati (eż. efavirenz) ma giex stabbilit u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjoni ma' inibituri qawwija ta' P-gp

L-użu fl-istess hin ma' inibituri ta' P-gp bħal cyclosporine jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' naldemedine. Jekk naldemedine jintuża ma' inibituri qawwija ta' P-gp, immonitorja għal reazzjonijiet avversi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* mill-użu ta' naldemedine fin-nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' naldemedine matul it-tqala jista' jippreċipita s-sintomi kkawżati mit-twaqqif tal-opjojdi fil-fetu minhabba l-barriera demm-moħħ tal-fetu immatur.

Naldemedine m'għandux jintuża matul it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ it-trattament b'naldemedine.

Treddigh

Mhux magħruf jekk naldemedine/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* disponibbli fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' naldemedine fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). F'dozi terapewtiċi, il-maġġoranza tal-opjojdi (eż. morfina, meperidine, methadone) jiġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti minimi. Hemm il-possibbiltà teoretika li naldemedine jipprovoka sintomi meta wieħed jieqaf jieħu l-opjojdi f'tarbija tat-twelid li tkun qed titredda', li ommha tkun qed tieħu agonista tar-riċettur tal-opjojdi.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jkunu qed jerdgħu mhux eskluż.

Naldemedine m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* umana disponibbli dwar l-effett ta' naldemedine fuq il-fertilità. Naldemedine nstab li m'għandu l-ebda effetti avversi klinikament rilevanti fuq il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva fil-firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Naldemedine m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati fil-pazjenti b'uġiħ kroniku mhux ġej mill-kanċer u b'OIC kienu wġiħ addominali (7.8%), dijarea (5.9%), dardir (3.6%), u rimettar (1.1%). Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi gastrointestinali kienu ta' severità ħafifa sa moderata u fiequ mingħajr it-twaqqif tat-trattament b'naldemedine. Każ wieħed serju ta' wġiħ addominali u każ wieħed serju ta' dardir kienu rrapportati f'pazjenti b'uġiħ kroniku mhux ġej mill-kanċer u b'OIC.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati fil-pazjenti bil-kanċer u b'OIC kienu dijarea (24.5%) u wġiħ addominali (3.9%). Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi gastrointestinali kienu ta' severità ħafifa sa moderata u fiequ bit-trattament. Żewġ każijiet serji ta' dijarea kienu rrapportati fil-pazjenti bil-kanċer u b'OIC.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi ma' pilloli naldemedine ta' 200 mikrogramma f'pazjenti b'ugigh kroniku mhux gejj mill-kanċer u b'OIC u f'pazjenti bil-kanċer u b'OIC irrappurtati fl-istudji kliniċi huma pprezentati fit-tabelli skont is-sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi pprezentati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza f'pazjenti b'ugigh kroniku mhux gejj mill-kanċer u stitikezza minhabba opjojdi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux Magħruf
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva ^a	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Ugigh addominali ^b Dardir Rimettar			Perforazzjoni gastrointestinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet tas-sit imnejn jingħata		Sindromu ta' meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi		

^aRapport wiehed ta' reazzjoni serja ta' sensitività eċċessiva kienet osservata fi studji kliniċi b'naldemedine. Il-pazjent rkupra wara twaqqif mill-istudju

^bIt-termini ppreferuti MedDRA: ugigh ta' żaqq, ugigh addominali fin-naħa ta' fuq, ugigh addominali fin-naħa ta' isfel u skumdità addominali

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi pprezentati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza f'pazjenti bil-kanċer u stitikezza minhabba opjojdi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux Magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Ugigh addominali ^a		Perforazzjoni gastrointestinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			Sindromu ta' meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi	

^aIt-termini ppreferuti MedDRA: ugigh addominali, ugigh addominali fin-naħa ta' fuq, ugigh addominali fin-naħa ta' isfel u skumdità addominali

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Sindromu ta' meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi

Is-sintomi possibbli ta' meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi definiti bhala mill-inqas tliet reazzjonijiet avversi potenzjalment relatati mas-sintomi kkawżati meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi li sehew fl-istess jum u li ma kinux esklussivament relatati mas-sistema gastrointestinali, sehew f'0.8% (9/1163) tal-pazjenti b'ugigh kroniku mhux gejj mill-kanċer u b'OIC li jieħdu naldemedine meta mqabbla ma' 0.2% (2/1165) tal-pazjenti li jieħdu l-plaċebo minkejja trattament ta' manteniment tal-opjojdi, u 0.6% (1/155) ta' pazjenti b'kanċer u b'OIC li kienu qed jieħdu naldemedine 200 mikrogramma meta mqabbel ma' 0% (0/152) tal-pazjenti li kienu qed jieħdu l-plaċebo. Is-sintomi kienu jinkludu, imma ma kinux limitati għal, iperidroži, tertir, zieda fil-lakrimazzjoni, hmura tal-wiċċ/hmura tal-wiċċ bil-

fwawar, deni, għatis, thoss il-bard, ugiġh addominali, dijarea, dardir, rimettar, artralġija, mijaġija, u takikardija (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi gastro-intestinali

Ugiġh addominali, dijarea, dardir u rimettar kienu r-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati fl-istudji kliniċi fuq pazjenti b'ugigh kroniku mhux ġej mill-kanċer u b'OIC u fuq pazjenti b'kanċer u b'OIC. Il-bieċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi gastrointestinali kienu ta' severità hafifa sa moderata u fiequ bit-trattament. Ir-rata ta' twaqqif minhabba episodji avversi li jirriżultaw mit-trattament gastrointestinali b'naldemedine 200 mikrogramma meta mqabbla mal-placebo kienet ta' 3.2% u 1% rispettivament f'pazjenti b'ugigh kroniku mhux ġej mill-kanċer u b'OIC u 4.5% u 0% rispettivament għal pazjenti bil-kanċer u b'OIC.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Voluntiera b'saħħithom

Doża waħda ta' naldemedine sa 100 mg u doži multipli sa 30 mg/jum għal 10 ijiem ngħataw lill-voluntiera b'saħħithom fl-istudji kliniċi. Żidiet li jiddependu mid-doża f'reazzjonijiet avversi gastrointestinali, u li jinkludu wgiġh addominali, dijarea, u dardir, kienu osservati. Dawn kienu hfief jew moderati fis-severità, u fiequ.

Pazjenti b'OIC

Doża waħda ta' naldemedine (0.01 mg sa 3 mg) u doži multipli sa 0.4 mg/jum ngħataw lill-pazjenti b'OIC fl-istudji kliniċi. Pazjent li ha doża waħda ta' naldemedine 1 mg kellu sintomi severi kkawżati mit-twaqqif tal-mediċina, li jinkludu dardir u bugħawwieġ fl-istonku, u ngħata esomeprazol u ondansetron għad-dardir u midazolam hydrochloride għall-bugħawwieġ fl-istonku. Is-sintomi fiequ. Fl-istudji kliniċi, pazjenti b'OIC li ngħataw 0.4 mg/jum (darbtejn id-doża rakkomandata) fuq medda ta' 4 ġimgħat kellhom inċidenza akbar ta' reazzjonijiet mediċinali avversi relatati mal-GI, inklużi dijarea u wgiġh addominali frekwenti fi żmien minn jum sa jumejn wara d-doża inizjali.

Immaniġġjar

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal naldemedine. Naldemedine ma jitneħħiex mill-ġisem bl-omodijalisi. Fil-każ ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi tas-sindromu ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-oppojdi (ara sezzjoni 4.4) u jiġu pprovduti b'kura xierqa ta' sostenn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċina għall-istitikezza, antagonist tar-riċettur tal-oppojdi periferali, kodiċi ATC: A06AH05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Naldemedine huwa antagonist tal-oppojdi li jehel fuq ir-riċetturi tal-oppojdi mu, delta u kappa.

Naldemedine jiffunzjona bhala antagonist tar-riċetturi tal-oppojdi mu li jaġixxi b'mod periferali fit-tessuti bhall-passaġġ gastrointestinali, u b'hekk jonqsu l-effetti tal-istitikezza minhabba l-oppojdi mingħajr ma jregġġghu lura l-effetti tal-oppojdi permezz tas-sistema nervuża ċentrali (CNS).

Naldemedine huwa derivattiv ta' naltrexone li miegħu żdiedet side chain li żżid il-piż molekulari u l-erja tas-superfiċje polari, u b'hekk inaqqas l-abbiltà tiegħu li jaqsam il-barriera demm-moħħ (BBB, blood-brain barrier); il-penetrazzjoni ta' naldemedine fis-CNS hija mistennija li tkun negligibbli fid-

doża rakkomandata. Barra minn hekk, naldemedine huwa substrat tat-trasportatur effluss ta' P-glikoproteina (P-gp), li jista' wkoll ikun involut fit-tnaqis tal-penetrazzjoni ta' naldemedine fis-CNS. Abbażi ta' dan, naldemedine huwa mistenni li jeżerċita l-effetti tiegħu kontra l-istitikezza fuq l-opjojdi mingħajr ma jreġġa' lura l-effetti analgeziċi tagħhom permezz tas-CNS.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' naldemedine ġew stabbiliti f'pazjenti b'uġiġh kroniku mhux ġej mill-kanċer u b'OIC u f'pazjenti b'kanċer u b'OIC.

Studji kliniċi f'pazjenti b'uġiġh kroniku mhux ġej mill-kanċer u b'OIC

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' naldemedine kienu evalwati f'żewġ provi identiċi ta' 12-il ġimġha u kkontrollati bi placebo, double-blind u li fihom il-parteeipanti ntgħażlu b'mod każwali, (Studji V9231 u V9232) li fihom naldemedine intuża mingħajr lassattivi, u fit-tielet prova fuq perjodu twil ta' 52 ġimġha, double-blind u kkontrollata bil-placebo, u li fiha l-parteeipanti ntgħażlu b'mod każwali, (Studju V9235) li fiha naldemedine intuża flimkien ma' jew mingħajr lassattivi stabbli f'pazjenti b'uġiġh mhux ġej mill-kanċer u b'OIC.

Il-pazjenti kienu qed jirċievu doża stabbli ta' opjojdi ekwivalenti għall-morfina ta' ≥ 30 mg kuljum għal mill-inqas 4 ġimġhat qabel ir-registrazzjoni, u dawk b'OIC li għabru rapporti fuqhom infushom kienu eliġibbli biex jipparteċipaw.

Fi Studji V9231 u V9232, l-OIC kien ikkonfermat permezz ta' *run-in* period ta' ġimagħtejn u kien definit bħala total ta' mhux aktar minn 4 episodji ta' ppurgar spontanju (SBMs, *spontaneous bowel movements*) fuq medda ta' 14-il jum konsekuttiv u <3 SBMs f'ġimġha partikulari b'minn tal-inqas 25% tal-SBMs assoċjati ma' waħda jew aktar minn dawn il-kundizzjonijiet li ġejjin: (1) tqanżih, (2) ippurgar iebes jew f'għamla ta' boċċi; (3) sensazzjoni ta' tbattil mhux komplut; u (4) sensazzjoni ta' ostruzzjoni/imblukkar anorektali. Fi Studju V9235, l-OIC kien ikkonfermat permezz ta' *run-in* period ta' ġimagħtejn u kien definit bħala mhux aktar minn 4 SBMs globali fuq medda ta' 14-il jum konsekuttiv u <3 SBMs f'ġimġha partikulari.

SBM kien definit bħala ppurgar (BM, *bowel movement*) mingħajr lassattiv *rescue* mehud fl-aħħar 24 siegħa.

Fi Studji V9231 u V9232, il-pazjenti kellhom jew ma jkunux qed jużaw lassattivi jew ikunu lesti li jwaqqfu l-użu tal-lassattivi fiż-żmien tal-iScreening u jkunu lesti li jużaw biss il-lassattivi *rescue* pprovduti matul il-Perjodi tal-iScreening u t-Trattament. Il-parteeipanti kollha tal-istudju kienu ħadu lassattivi fil-passat għat-trattament ta' OIC. Fi Studju V9235, pazjenti li kienu qegħdin fuq kors ta' lassattivi stabbli waqt l-iscreening (52.4%) thallew ikomplu jużaw dak istess dożaġġ mingħajr tibdil matul il-perjodu tal-istudju. Fil-perjodi *run-in* u ta' trattament għat-tliet studji kollha, bisacodyl intuża bħala lassattiv *rescue* jekk il-pazjenti ma kellhomx BM għal 72 siegħa u thallew jużaw l-enema għal darba waħda jekk wara 24 siegħa li jkunu ħadu bisacodyl, ma kienx għad kellhom BM.

Pazjenti b'evidenza ta' anormalitajiet strutturali sinifikanti tal-passaġġ gastrointestinali ma kinux reġistrati f'dawn l-istudji.

Total ta' 574 pazjent fi Studju V9231, 551 pazjent fi Studju V9232 u 1246 pazjent fi Studju V9235 intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu 200 mikrogramma ta' naldemedine jew placebo darba kuljum għal 12-il ġimġha għal Studji V9231 u V9232, u għal 52 ġimġha għal Studju V9235.

Fi Studji V9231, V9232 u V9235, l-età medja tal-individwi f'dawn it-tliet studji kienet ta' 53.2 sena; 14.8% kellhom 65 sena jew aktar; 62.0% kienu nisa; 80.2% kienu bojod.

Fi Studju V9231, it-tliet tipi ta' wġiġh l-aktar komuni kienu wġiġh fid-dahar (62.0%); uġiġh fl-għonq (8.3%) u osteoartrite (5.3%). Fi Studju V9232, kienu wġiġh fid-dar (53.6%); uġiġh (10.2%) u artralġija (7.8%). Fi Studju V9235, it-tliet tipi ta' wġiġh l-aktar komuni kienu wġiġh fid-dahar (58.0%); osteoartrite (9.5%) u wġiġh fl-għonq (8.1%).

Qabel ir-registrazzjoni, il-pazjenti kienu qed jużaw l-opjojdi attwali tagħhom għal medja ta' 5 snin. Il-pazjenti li pparteċipaw fi Studji V9231, V9232 u V9235 kienu qed jieħdu varjetà kbira ta' opjojdi. Il-medja tal-linja bażi tad-dożaġġ ta' opjojdi ekwivalenti għall-morfina kienet 132.42 mg, 120.93 mg, u 122.06 mg kuljum għal Studji V9231, V9232 u V9235 rispettivament. Il-medja tal-SBMs fil-linja bażi kienet 1.31, 1.17, u 1.60, għal Studji V9231, V9232 u V9235 rispettivament.

Il-punt primarju aħhari għal Studji V9231 u V9232 kien il-proporzjon ta' pazjenti SBM li kellhom rispons, definit bħala: ≥ 3 SBMs fil-ġimgħa u bidla mil-linja bażi ta' ≥ 1 SBM fil-ġimgħa għal mill-inqas 9 minn 12-il ġimgħa ta' studju u 3 mill-aħħar 4 ġimgħat. Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja għal Studju V9235 kien il-bidla fil-frekwenza ta' BMs kull ġimgħa mil-linja bażi sa ġimgħat 12, 24, 36 u 52.

Kien hemm differenza statistikament sinifikanti għall-grupp ta' trattament b'naldemedine kontra l-plaċebo għall-punt aħhari primarju fi Studji V9231 u V9232 (ara Tabella 3).

Kien hemm 4 punti aħharin sekondarji fi Studji V9231 u V9232 (ara Tabella 3).

Tabella 3. Riżultati kliniċi għal Studji V9231 u V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedine (N = 273)	Plaċebo (N = 272)	Naldemedine (N = 276)	Plaċebo (N = 274)
Proporzjon ta' pazjenti SBM li kellhom rispons	47.6%	34.6%	52.5%	33.6%
Differenza fit-trattament	13.0% (95% CI: 4.8%, 21.3%, p = 0.0020*)		18.9% (95% CI: 10.8%, 27.0%, p < 0.0001*)	
Bidla fil-frekwenza ta' SBMs fil-ġimgħa (Medja tal-LS)				
Mil-linja bażi sa l-aħħar ġimagħtejn ta' trattament**	3.42	2.12	3.56	2.16
Mil-linja bażi sa ġimgħa 1**	3.48	1.36	3.86	1.69
Bidla fil-frekwenza ta' CSBMs fil-ġimgħa (Medja tal-LS)				
Mil-linja bażi sa l-aħħar ġimagħtejn ta' trattament**	2.58	1.57	2.77	1.62
Bidla fil-frekwenza ta' SBMs minghajr tqanzih fil-ġimgħa (Medja tal-LS)				
Mil-linja bażi sa l-aħħar ġimagħtejn ta' trattament***	1.46	0.73	1.85	1.10

CI = *Confidence Interval* - Intervall ta' Kunfidenza

*Statistikament sinifikanti: p-valuri bbażati fuq it-test Cochran-Mantel-Haenszel.

** p < 0.0001

*** p=0.0003 għal studju V9231 u p=0.0011 għal studju V9232

Għal Studju V9235, l-effikaċja ta' naldemedine vs. plaċebo kienet evalwata bħala punti aħharin sekondarji mill-frekwenza ta' BMs kif ipprezentat f' Tabella 4 hawn taħt.

Tabella 4. Bidla fil-frekwenza ta' BMs kull ġimgħa mil-linja bażi sa kull ITT popolazzjoni żjara (Medja tal-LS) fi studju V9235.

	Naldemedine (N = 621)	Plaċebo (N = 620)
Frekwenza medja ta' BMs fil-linja bażi	2.02	2.02
Bidla fil-Frekwenza ta' BMs fil- ġimgħa		
Ġimgħa 12*	3.70	2.42
Ġimgħa 24*	3.77	2.77
Ġimgħa 36*	3.88	2.88
Ġimgħa 52*	3.92	2.92

*p nominali ≤ 0.0001

L-effikaċja u s-sigurtà kienu wkoll evalwati fil-*laxative inadequate responders* (LIR) u sottogruppi mhux LIR.

Fi Studji V9231 u V9232, pazjenti li, skont rekords ta' medikazzjoni fl-istess ħin, kienu fuq terapija ta' lassattivi qabel ma daħlu fl-istudju u li waqfu l-użu tiegħu fi żmien 30 jum qabel l-iScreening, u kienu huma stess li rrapportaw OIC, kienu kkunsidrati bħala LIR.

Barra minn hekk, il-pazjenti li ma kinux qed jirċievu lassattivi sa 30 ġurnata qabel l-iScreening u rċevew lassattivi *rescue* biss waqt jew wara l-iScreening kienu kkunsidrati bħala mhux LIR. In-numru ta' pazjenti fis-sottogruppi LIR u mhux LIR kienu 629 (naldemedine: 317 u plaċebo: 312) u 451 (naldemedine: 223 u plaċebo: 228) għal Studji miġbura flimkien V9231 u V9232. Il-partiċipanti kollha tal-istudju ħadu lassattivi f'xi ħin għat-trattament ta' OIC qabel ma daħlu fi provi V9231 jew V9232.

Fis-sottogrupp LIR, kien osservat proporzjon akbar ta' pazjenti li kellhom rispons b'naldemedine (46.4%) meta mqabbel mal-plaċebo (30.2%) u d-differenza bejn il-gruppi (16.2%) kienet statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$).

Fis-sottogrupp mhux LIR, b'mod konsistenti mar-riżultati fis-sottogrupp LIR, kien osservat proporzjon akbar ta' pazjenti li kellhom rispons b'naldemedine (54.3%) meta mqabbel mal-plaċebo (38.9%) u d-differenza bejn il-gruppi (15.6%) kienet statistikament sinifikanti ($p = 0.0009$).

Għal Studju V9235, id-dejta dwar l-effikaċja fit-tul, definita bħala l-bidla fil-frekwenza ta' BMs f'ġimgħa 52 mil-linja bażi, evalwata bħala punt aħħari sekondarju, uriet li individwi fil-grupp ta' naldemedine kellhom tiġib fil-frekwenza ta' BMs meta mqabbla ma' individwi fil-grupp tal-plaċebo fiż-żewġ sottogruppi LIR (3.10 vs 1.90, $p=0.0210$) u mhux LIR (4.26 vs 3.39, $p=0.1349$).

Studji kliniċi f'pazjenti b'kanċer u b'OIC

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' naldemedine kienu wkoll evalwati f'2 studji li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollati bil-plaċebo (V9222 u V9236) f'pazjenti b'kanċer u b'OIC.

L-individwi kienu meħtieġa li jiġu ttrattati bl-opjojdi għal ≥ 14 -il jum qabel l-iScreening u kellhom ikunu qed jirċievu doża stabbli. L-istudji kienu jinkludu Perjodu ta' Screening ta' ġimagħtejn, Perjodu ta' Trattament ta' ġimagħtejn u Perjodu ta' Follow-up ta' 4 ġimgħat. Għal pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'lassattivi waqt iż-żjara tal-iScreening, din kellha titkompla fuq doża stabbli sal-aħħar tal-Perjodu ta' Trattament. Il-pazjenti kienu jithallew jirċievu lassattiv (i) *rescue* skont il-bżonn minkejja li kienu fuq kors ta' lassattiv stabbli fil-linja bażi (minbarra fi żmien 24 siegħa mill-bidu tal-Perjodu ta' Trattament).

Fl-istudji V9222 u V936, OIC kien ikkonfermat permezz ta' perjodu *run-in* ta' ġimagħtejn u kien definit bħala ≤ 5 SBMs matul l-14-il jum konsekuttiv qabel l-għażla każwali u ≥ 1 tas-sintomi tal-imsaren li ġejjin f' $\geq 25\%$ tal-BMs kollha irrispettivament mill-użu ta' lassattivi *rescue*: preżenza ta'

tqanżih waqt l-ippurġar, sensazzjoni ta' tbatil mhux komplut, passaġġ ta' ippurġar iebs jew f'għamla ta' pritkuni (pellets).

Fi Studji V9222 u V9236, l-età medja tal-individwi kienet ta' 64.3 sena; 51.8% kellhom 65 sena jew aktar; 39.4% kienu nisa; 97.1% kienu Ġappuniżi.

Naldemedine 200 mikrogramma jew placebo ngħataw għal ġimagħtejn lil pazjenti b'kanċer u b'OIC. Il-punt aħhari primarju għal Studju V9236 u l-punt aħhari sekondarju, mingħajr agġustament għall-multipliċità, għal Studju V9222 kienu l-proporzjon tal-pazjenti b'SBM li kellhom rispons matul it-Trattament ta' Perjodu ta' ġimagħtejn. Pazjent li wieġeb kien definit bħala pazjent bi frekwenza ta' ≥ 3 SBMs fil-ġimgħa u zieda mil-linja bazi ta' ≥ 1 SBM kull ġimgħa matul it-Trattament ta' Perjodu ta' ġimagħtejn.

Tabella 5. Proporzjon ta' pazjenti b'SBM li kellhom rispons f'pazjenti b'kanċer u b'OIC matul it-trattament ta' perjodu ta' ġimagħtejn (Studji V9222 u V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedine (N = 58)	Placebo (N = 56)	Differenza fit-Trattament [95% CI]	Naldemedine (N = 97)	Placebo (N = 96)	Differenza fit-Trattament [95% CI]
Pazjenti li kellhom rispons, 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%]
valur* p			< 0.0001			< 0.0001

*Statistikament sinifikanti: p-valuri bbażati fuq it-test Chi-square.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Rizmoic f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-istitikezza minhabba opjojdi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Naldemedine jiġi assorbit u jilhaq l-oġhla konċentrazzjoni fil-plażma f'hin ta' madwar 0.75 siegħa fl-istat sajjem. Il-bijodisponibilità assoluta ta' naldemedine ma gietx stabbilita. Il-bijodisponibilità assoluta ta' naldemedine hija stmata li tkun fil-medda ta' 20% sa 56%.

M'hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-ikel. L-oġhla konċentrazzjoni fil-plażma tnaqqset b'35% u kien hemm dewmien fil-hin biex tintlaħaq l-oġhla konċentrazzjoni fil-plażma minn 0.75 siegħa fl-istat sajjem sa 2.5 sigħat wara l-ikel, filwaqt li ma giet osservata l-ebda differenza sinifikanti fiż-zona taht il-kurva ta' konċentrazzjoni fil-plażma-hin meta ttiehed l-ikel. Abbażi ta' din id-data, naldemedine jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Naldemedine jehel b'mod qawwi mal-proteini tas-serum, b'mod predominanti għall-albumina fis-serum uman u, fi grad inqas, għal $\alpha 1$ -acid-glycoprotein u γ -globulin, bi proporzjon ta' twaħħil mal-proteini medju fil-bnedmin ta' 93.2%. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni hu ta' bejn wieħed u ieħor 155 litru.

Bijotrasformazzjoni

Naldemedine huwa primarjament metabolizzat minn CYP3A għal nor-naldemedine, b'kontribuzzjoni minuri minn UGT1A3 biex jiffurma naldemedine 3-G.

Wara l-ġhoti orali ta' naldemedine ittikkettat b'[14C], il-metabolit primarju fil-plażma kien nor-naldemedine, b'esponiment relattiv meta mqabbel ma' naldemedine ta' madwar 9 sa 13%.

Naldemedine 3-G kien metabolit minuri fil-plażma, b'esoniment relattiv għal naldemedine ta' inqas minn 3%.

Naldemedine jgħaddi wkoll minn diviżjoni fil-passaġġ gastrointestinali biex jifforma benzamidine u naldemedine carboxylic acid.

Fi studji *in vitro* f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti, naldemedine ma kienx jinibixxi l-enzimi CYP maġġuri (li jinkludu isozimi ta' CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, jew CYP4A11) u mhuwiex inibitur tat-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K jew BSEP). Naldemedine ma kkawżax induzzjoni sinifikanti ta' isozimi CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Għalhekk, it-trattament b'naldemedine mhux mistenni li jibdel il-farmakokinetika ta' mediċini li jingħataw flimkien li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi u trasportaturi

Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali apparenti ta' naldemedine hija ta' madwar 11-il siegħa, u t-tneħħija totali apparenti (CL/F) ta' naldemedine hija 8.4 L/siegħa. Wara l-għoti orali ta' naldemedine radjutikkettat, 57.3% u 34.8% tad-doża giet eliminata fl-awrina u fl-ippurgar għal [oxadiazole-¹⁴C]-naldemedine u 20.4% u 64.3% tad-doża giet eliminata bħala l-[carbonyl-¹⁴C]-naldemedine fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Madwar 20% ta' naldemedine jiġi eliminat mhux mibdul fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-ogħla koncentrazzjoni tal-plażma u ż-żona taħt il-kurva ta' koncentrazzjoni fil-plażma-ħin żdiedu b'mod kważi proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża ta' 0.1 sa 100 mg. Akkumulazzjoni żgħira (1 sa 1.3 darbiet) għall-ogħla koncentrazzjoni tal-plażma u ż-żona taħt il-kurva ta' koncentrazzjoni fil-plażma-ħin kienu osservati wara l-għoti ta' doża multipla darba kuljum fl-istat sajjem għal 10 ijiem.

Farmakokinetika fis-sottopopolazzjonijiet

Età, sess tal-persuna, piż tal-gisem u razza

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni mill-istudji kliniċi b'naldemedine ma identifikawx effett klinikament sinifikanti ta' età, sess tal-persuna, piż tal-gisem jew razza fuq il-farmakokinetika ta' naldemedine.

Il-farmakokinetika ta' naldemedine fil-popolazzjoni pedjatrika ma gietx studjata (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

Il-farmakokinetika ta' naldemedine wara l-għoti ta' doża waħda ta' 200 mikrogramma ta' naldemedine kienet studjata f'individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever, jew b'mard renali tal-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*) li jkunu jeħtieġu emodijalisi, u mqabbla ma' individwi f'saħħithom b'funzjoni renali normali.

Il-farmakokinetika ta' naldemedine bejn individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever, jew individwi b'ESRD li jkunu jeħtieġu emodijalisi, u individwi f'saħħithom b'funzjoni renali normali kienet simili.

Il-koncentrazzjonijiet ta' naldemedine fil-plażma f'individwi b'ESRD li jkunu jeħtieġu dijaliżi kienu simili meta naldemedine ingħata jew qabel jew wara l-emodijalisi, li jindika li naldemedine ma giex eliminat mid-demem permezz tal-emodijalisi.

Indeboliment epatiku

L-effett tal-indeboliment epatiku fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda 200 mikrogramma ta' naldemedine kien studjat f'individwi b'indeboliment epatiku kklassifikat bħala ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B) u mqabbel ma' individwi f'saħħithom b'funzjoni epatika normali. Il-farmakokinetika ta' naldemedine bejn individwi b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat u individwi f'saħħithom b'funzjoni epatika normali kienet simili. L-effett ta' indeboliment sever epatiku (Child-Pugh Klassi C) fuq il-farmakokinetika ta' naldemedine ma giex evalwat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u żvilupp embriju-fetali, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fl-istudju dwar il-fertilità tal-firien u tal-iżvilupp bikri tal-embriju, kienet osservata estensjoni tal-fażi *dioestrous* f' doża ta' 10 mg/kg/jum u aktar, iżda ma kinitx osservata f' doża ta' 1 mg/kg/jum (12-il darba tal-esponiment [AUC_{0-24hr}] fil-bnedmin f' doża orali ta' 200 mikrogramma). L-effett fuq iċ-ċiklu estruż mhuwiex kkunsidrat klinikament rilevanti fid-doża terapewtika proposta. L-ebda effetti avversi ma kienu osservati fil-fertilità maskili u femminili u fil-prestazzjoni riproduttiva sa 1000 mg/kg/jum (aktar minn 16,000-il darba tal-esponiment [AUC_{0-24hr}] fil-bnedmin f' doża orali ta' 200 mikrogramma).

Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, omm waħda mietet waqt il-ħlas f' doża ta' 1000 mg/kg/jum, u treddiġh dgħajef, trażzin taż-żieda fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fil-konsum tal-ikel kienu osservati f' doża ta' 30 u 1000 mg/kg/jum. Tnaqqis fl-indiċi ta' vijabbiltà f' Jum 4 wara t-twelid kien osservat f' doża ta' 30 u 1000 mg/kg/jum, u piżijiet baxxi tal-ġisem u dewmien fil-*pinna unfolding* kienu osservati f' doża ta' 1000 mg/kg/jum fil-frieh. Ma kien hemm l-ebda effett avvers fl-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid f' doża ta' 1 mg/kg/jum (12-il darba tal-esponiment [AUC_{0-24hr}] fil-bnedmin f' doża orali ta' 200 mikrogramma).

It-trasferiment mill-plaċenta ta' radjuattività derivata minn [carbonyl-¹⁴C]-naldemedine kien osservat f' firien tqal. Radjuattività derivata minn [carbonyl-¹⁴C]-naldemedine kienet eliminata fil-ħalib ta' firien li kienu qed ireddgħu.

Fi studji dwar tossiċità ġuvenili fil-firien, fl-istess livelli ta' doża, l-esponiment f' annimali ġuvenili (PND 10) żdiedet meta mqabbla ma' annimali adulti (2.3 sa 7.4 darbiet). Sejbiet ġodda ta' istopotoġija ġew osservati fid-doži kollha ttestjati fil-firien nisa fl-ovarji (follikuli terzjarji/ċesti luteali) flimkien ma' ċikli oestrous irregolari, iperplażija tal-glandola mammarja, u mukifikazzjoni vaginali diġà osservati f'annimali adulti (l-iktar doża baxxa ttestjata kienet tikkorrispondi għal margini ta' esponiment ta' 6 jew aktar, skont l-età tal-frieh). Ftuh vaginali tliet jiem qabel, li kien jindika bidu bikri ta' maturità sesswali, ġie osservat ukoll, iżda biss f' esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem f' doża orali ta' 200 mikrogramma.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose

Talc

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Aluminju/folja tal-aluminju fiha 7, 10 jew 14-il pillola miksija b'rita.
Daqsijiet ta' pakkett ta' 7, 10, 28, 30, 84 jew 100 pillola miksija b'rita.
Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitqegħdu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Frar, 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddetaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rizmoic 200 mikrogramma pilloli miksija b'rita

naldemedine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mikrogramma naldemedine (bħala tosylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksija b'rita

10 pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30 pilloli miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

100 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1291/001	7 pilloli miksija b'rita
EU/1/18/1291/002	28 pillola miksija b'rita
EU/1/18/1291/003	84 pillola miksija b'rita
EU/1/18/1291/004	10 pilloli miksija b'rita
EU/1/18/1291/005	30 pilloli miksija b'rita
EU/1/18/1291/006	100 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rizmoic

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM*

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rizmoic 200 mikrogramma pilloli

naldemedine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rizmoic 200 mikrogramma pilloli miksija b'rita naldemedine

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rizmoic u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rizmoic
3. Kif għandek tiehu Rizmoic
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rizmoic
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rizmoic u għalxiex jintuża

Rizmoic fih is-sustanza attiva naldemedine.

Hija mediċina użata fl-adulti biex tikkura stitikezza kkawżata minn mediċini għall-uġiġh, imsejha opjojdi (eż. morfina, oxycodone, fentanyl, tramadol, codeine, hydromorphone, methadone).

Il-mediċina għall-uġiġh tal-opjojdi tiegħek tista' tikkawża s-sintomi li ġejjin:

- tnaqqis fil-frekwenza ta' kemm tipporga
- ippurgar iebes
- uġiġh fl-istonku
- uġiġh fir-rektum meta titqanzah minhabba ppurgar iebes
- thoss li l-imsaren għadhom ma tbatlux wara li tipporga.

Rizmoic jista' jintuża f'pazjenti li jkunu qed jużaw mediċina opjojdi kontra uġiġh tal-kanċer jew uġiġh mhux tal-kanċer li jkunu ilu tul ta' żmien, wara li jkunu ġew ittrattati b'lassattiv fil-passat.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rizmoic

Tihux Rizmoic

- jekk inti allergiku għal naldemedine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk l-imsaren tiegħek huma mblukkati jew ipperforati, jew jekk hemm riskju qawwi li l-imsaren tiegħek isiru mblukkati, għax imblukkar jista' jikkawża li tiżviluppa toqba fil-hajt tal-musrana.

Tużax din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn t’hawn fuq tapplika għalik. Jekk m’intix ċert, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Rizmoic.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek **qabel tieħu** Rizmoic:

- jekk inti tbatu minn marda li tista’ taffettwa l-ħajt tal-musrana tiegħek, bħal:
 - ulċera fl-istonku;
 - kolon imkabbar minħabba kundizzjoni magħrufa bħala s-sindromu ta’ Ogilvie;
 - divertikulite (marda fejn il-musrana tiegħek tkun infjammata);
 - kanċer tal-musrana jew tal-peritonju. Il-peritonju huwa l-inforra taż-żona tal-musrana tiegħek.
 - marda li tikkawża infjammazzjoni severa tal-passaġġ diġestiv bħal l-marda ta’ Crohn.
- jekk għandek kanċer tal-moħħ jew tas-sistema nervuża ċentrali, sklerozi multipla jew il-marda ta’ Alzheimer. Jekk inti jkollok dawn il-kundizzjonijiet u jibda jkollok is-sintomi ta’ meta wieħed jieqaf jieħu l-opjojdi (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli) jew jekk il-mediċina ta’ opjojdi tiegħek m’għadiex tikkontrolla l-uġiħ tiegħek, ikkuntattja it-tabib tiegħek minnufih.
- jekk inti kellek attakk tal-qalb f’ dawn l-aħħar 3 xhur jew jekk għandek problemi serji oħra f’ qalbek li jikkawżaw sintomi ta’ kuljum.
- jekk għandek mard serju tal-fwied bħal mard tal-fwied minħabba l-alkohol, infezzjoni virali tal-fwied jew funzjoni indebolita tal-fwied.
- jekk qed tieħu ċertu mediċini bħal itraconazole biex tikkura infezzjonijiet fungali, jew antibijotiku msejjaħ rifampicin li jikkura t-tuberkulozi u infezzjonijiet oħra. Ara ‘Mediċini oħra u Rizmoic’.

Jekk kwalunkwe minn dawn t’hawn fuq japplikaw għalik jew jekk m’intix ċert, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Rizmoic.

Kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament **waqt li tieħu** Rizmoic:

- jekk inti tiżviluppa wġiħ **sever, li jibqa’ jew li jmur għall-agħar fl-istonku**, għax dan jista’ jkun sintomu ta’ li qed tiżviluppa toqba fil-ħajt tal-musrana tiegħek u jista’ jkun ta’ periklu għall-ħajja. Kellew lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf milli tieħu Rizmoic.
- jekk inti tbatu minn **sintomi kkawżati meta wieħed jieqaf jieħu l-opjojdi** (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli) li jistgħu jiżviluppaw fi ftit minuti sa diversi jiem wara li tieħu mediċina bħal Rizmoic. Tibqax tieħu Rizmoic u kkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sintomi ta’ meta wieħed jieqaf jieħu l-opjojdi.
- jekk għandek **dijarea severa jew uġiħ fl-istonku**, għid lit-tabib tiegħek, sabiex t-tabib ikun jista’ jimmonitorjak u jikkurak permezz ta’ idratazzjoni mill-ġdid u mediċini xierqa jekk meħtieġ.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina mhijiex għat-tfal jew l-adolexxenti taht l-età ta’ 18-il sena għax l-effetti ta’ din il-mediċina fit-tfal u l-adolexxenti mhumiex magħrufa.

Mediċini oħra u Rizmoic

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

Kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- Rifampicin, clarithromycin jew telithromycin (antibijotiċi)
- Itraconazole jew ketoconazole (mediċini li jikkuraw l-infezzjonijiet fungali)
- Ritonavir, indinavir jew saquinavir (mediċini għall-infezzjoni tal-HIV)
- Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital (mediċini biex jikkuraw l-epilessija).
- St. John’s wort (*Hypericum perforatum*), (prodott mediċinali erbali użat għad-depressjoni)

Bl-użu ta' dawn il-mediċini ma' Rizmoic, jista' jkun affettwat il-mod ta' kif jaħdem naldemedine jew jiżdied l-effetti sekondarji.

Rizmoic ma' xorb

M'għandekx tixrob ammonti kbar ta' meraq tal-grejpfrut waqt li tieħu Rizmoic.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. L-effetti ta' din il-mediċina fuq in-nisa tqal mhumiex magħrufa. It-tabib tiegħek se jagħtik parir jekk inti tistax tuża Rizmoic jekk inti tqila.

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tieħu Rizmoic għax mhux magħruf jekk naldemedine jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk inti diġà qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rizmoic ma jinfluwenzax il-ħila li ssuq jew tuża l-magni.

Rizmoic fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Rizmoic

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata hi pillola waħda ta' 200 mikrogramma meħuda darba.
- Tista' tieħu Rizmoic flimkien ma' jew mingħajr lassattivi.
- Tista' tieħu Rizmoic fi kwalunkwe ħin tal-gurnata, mal-ikel jew bejn l-ikiet. Madankollu, ladarba inti tibda tieħu l-mediċina, ħudha madwar l-istess ħin kuljum.
- M'hemmx bżonn tibdel id-doża tal-mediċina tal-opjojdi tiegħek qabel ma tibda tieħu Rizmoic.

Jekk tieqaf tieħu l-mediċina tal-opjojdi tiegħek

Għandek tieqaf tieħu Rizmoic meta inti tieqaf tieħu l-mediċina tal-opjojdi tiegħek.

Jekk tieħu Rizmoic aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt aktar Rizmoic milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar immedjatament. Inti se tkun immonitorjat għal sintomi ta' meta wieħed jieqaf jieħu l-opjojdi (ara sezzjoni 2, taħt 'Twissijiet u Prekawzjonijiet', u sezzjoni 4).

Jekk tinsa tieħu Rizmoic

Jekk tinsa tieħu pillola ta' Rizmoic, ħudha hekk kif tiftakar.

Madankollu, jekk fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun tlift, u stenna sakemm ikun il-ħin li tieħu l-pillola li jmiss.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Rizmoic

Li twaqaf Rizmoic waqt li tkompli tieħu l-mediċina tal-opjojdi tiegħek, jista' jikkawża li l-istitkezza terġa' tiġi lura. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk tieqaf tieħu Rizmoic.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf milli tiehu Rizmoic u kkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok kombinazzjoni ta' 3 jew aktar mis-sintomi ta' meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi fl-istess jum:

- thossok depress/a
- dardir (thossok ma tiflahx) jew rimettar
- uġiġh fil-muskoli
- għajnejn idemmghu jew imnieher iqattar
- tkabbir tal-ħabba tal-għajn
- xagħar tal-ġilda mqajjem
- għaraq
- dijarea
- tittewweb
- deni
- ma tkunx tista' torqod

L-effetti sekundarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina:

Jekk inti tkun qed tiġi kkurat bil-medicina ta' opjojdi għal uġiġh kroniku mhux ġej mill-kanċer.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- Jekk ikollok reazzjoni allergika serja, tkomplex tiehu Rizmoic u ara tabib jew mur l-isptar immedjatament. Reazzjonijiet allergiċi serji jinkludu: nefha tal-idejn, saqajn, għekiesi, wiċċ, xufftejn, ħalq jew gerżuma, li tista' tohloq diffikultajiet biex tibra' jew biex tiehu n-nifs, ħakk tal-ġilda u ħorriqija.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- dijarea
- uġiġh fl-istonku
- nawseja (thossok imdardar)

rimettar

Jekk inti qed tiġi kkurat b'medicina ta' opjojdi għal kanċer.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- dijarea

Komuni:

- uġiġh fl-istonku

Mhux Magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Perforazzjoni gastrointestinali (l-iżvilupp ta' toqba fil-hajt tal-musrana)

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rizmoic

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folji wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tiproteġi il-pilloli mid-dawl u mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rizmoic

- Kull pillola fiha 200 mikrogramma ta' naldemedine (bħal tosylate).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: Mannitol (E421), croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 taht 'Rizmoic fih sodium') u magnesium stearate.
Kisi b'rita: hypromellose, talc u yellow iron oxide (E172).

Kif jidher Rizmoic u l-kontenut tal-pakkett

Rizmoic huwa pillola safra tonda miksija b'rita, b'dijametru ta' madwar 6.5 mm, mnaqqxa b' '222' u l-logo Shionogi fuq naħa waħda u '0.2' fuq in-naħa l-oħra.

Il-mediċina hija disponibbli fil-folji tal-aluminju, li jkun fihom 7, 10 jew 14-il pillola.

Daqs tal-pakkett ta' 7, 10, 28, 30, 84 jew 100 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.