

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rizmoic 200 micrograme comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține naldemedină 200 micrograme (sub formă de tosilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat rotund, galben, cu diametrul de aproximativ 6,5 mm, având „222” și sigla Shionogi gravate pe o parte și „0,2” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rizmoic este indicat pentru tratamentul constipației induse de opioide (CIO) la pacienți adulți care au fost tratați anterior cu un laxativ.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de naldemedină este de 200 micrograme (un comprimat) pe zi.

Rizmoic poate fi utilizat cu sau fără laxativ(e). Acesta poate fi administrat la orice oră din zi, dar se recomandă să fie administrat la aceeași oră în fiecare zi.

Nu este necesară modificarea schemei de administrare a analgezicelor înainte de inițierea tratamentului cu Rizmoic.

Administrarea Rizmoic trebuie întreruptă dacă tratamentul cu medicamentul analgezic opioid este întrerupt.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, terapia cu naldemedină trebuie inițiată cu prudență la această grupă de vârstă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Din cauza experienței terapeutice limitate, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați clinic la inițierea terapiei cu naldemedină.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată (vezi pct. 4.4. și 5.2)

Medicamentele analgezice opioide

Experiența la pacienții tratați cu unul sau mai multe medicamente analgezice opioide, în doze zilnice mai mari decât echivalentul a morfină 400 mg, este limitată. Nu există experiență la pacienții tratați pentru constipație indusă de mu-agoniști parțiali ai opioidelor (de exemplu, buprenorfină).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea naldemedinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Rizmoic trebuie să fie administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu obstrucție sau perforație gastro-intestinală cunoscută sau suspectată sau pacienții expuși unui risc sporit de obstrucție recurentă, din cauza potențialului de perforație gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Perforația gastro-intestinală

Au fost raportate cazuri de perforație gastro-intestinală după punerea pe piață, inclusiv cazuri letale, la utilizarea naldemedinei la pacienți care prezentau un risc crescut de perforație gastro-intestinală (GI) (de exemplu, diverticulită și malignități subiacente ale tractului gastro-intestinal sau metastaze peritoneale).

Naldemedina nu trebuie utilizată la pacienții cu obstrucție GI diagnosticată sau suspionată sau la pacienții cu risc crescut de obstrucție recurentă, din cauza potențialului de apariție a perforației GI (vezi pct. 4.3). Trebuie exercitată precauție privind utilizarea naldemedinei la pacienții cu orice afecțiuni care ar putea avea ca rezultat diminuarea integrității peretelui tractului gastro-intestinal (de exemplu, ulcer peptic, sindromul Ogilvie, malignitate a tractului GI, boala Crohn). Trebuie avut în vedere raportul beneficiu-risc general al fiecărui pacient. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista eventualele dureri abdominale severe, persistente sau agravate. Dacă se suspectează obstrucția sau perforația, administrarea de naldemedină trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Reacții adverse gastro-intestinale

Au fost raportate reacții adverse abdominale (de exemplu, durere abdominală, vărsături și diaree) în legătură cu Rizmoic. Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului lor simptomele severe, persistente sau agravate. În cazurile de diaree sau durere abdominală severă, pacientul trebuie monitorizat și tratat pentru deshidratare folosind rehidratarea și tratamentul adecvat, după necesități (vezi pct. 4.8).

Sindromul de sevraj la opioide

Sindromul de sevraj la opioide este un complex de trei sau mai multe dintre următoarele semne sau simptome: dispoziție disforică, greață sau vărsături, dureri musculare, lăcrimare sau rinoree, dilatarea pupilelor sau piloerecție ori transpirație, diaree, căscat, febră sau insomnie. Sindromul de sevraj la opioide se dezvoltă, de obicei, în decurs de câteva minute până la câteva zile după administrarea unui antagonist al opioidelor. Trebuie să se acționeze cu prudență în ceea ce privește sevrajul la opioide. Pacienții trebuie instruiți să întrerupă administrarea de naldemedină și să se adreseze medicului lor dacă apare sevrajul la opioide. Au fost raportate cazuri de potențial sindrom de sevraj la opioide în cadrul programului clinic cu naldemedină (vezi pct. 4.8).

Pacienții care prezintă perturbări ale barierei hematoencefalice (de exemplu, malignități cerebrale primare, metastaze ale sistemului nervos central (SNC) sau alte afecțiuni inflamatorii, scleroză

multiplă activă și boală Alzheimer avansată) pot fi expuși unui risc sporit de sevraj la opioide sau analgezie redusă. Raportul beneficiu-risc general al naldemedinei trebuie avut în vedere la acești pacienți, și se impune monitorizarea atentă pentru depistarea simptomelor de sevraj la opioide.

Pacienți cu afecțiuni cardiovasculare

Naldemedina nu a fost studiată în cadrul programului de studiu clinic la pacienții cu antecedente recente de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu apărut în decurs de 3 luni înaintea selecției. Acești pacienți trebuie monitorizați clinic cât timp iau Rizmoic. Un studiu al QTc efectuat cu naldemedină pe voluntari sănătoși nu a indicat nicio prelungire a intervalului QT. Pacienții cu factori de risc pentru boli cardiovasculare nu au fost excluși din programul de studiu clinic cu naldemedină, cu un IMC ≥ 30 kg/m², iar antecedentele de hipertensiune și/sau dislipidemie au fost printre cei mai frecvent raportați factori de risc.

Insuficiență hepatică severă

Naldemedina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Utilizarea naldemedinei nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori și inductori puternici ai CYP3A

Administrarea concomitentă a naldemedinei cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, suc de grepfrut, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicină și claritromicină) duce la o creștere a expunerii la naldemedină și poate spori riscul de reacții adverse. Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată.

Administrarea concomitentă a naldemedinei cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, sunătoare (*Hypericum perforatum*), rifampicină, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină) duce la o scădere a expunerii la naldemedină și poate reduce eficacitatea naldemedinei. Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă a naldemedinei cu inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, efavirenz) nu a fost stabilită și trebuie realizată cu prudență (vezi pct. 4.5).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra naldemedinei

Naldemedina este metabolizată în principal de CYP3A, cu o oarecare contribuție din partea UGT1A3, și este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni cu inhibitorii CYP3A

Itraconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut de 2,9 ori expunerea la naldemedină, ceea ce poate avea ca rezultat o sporire a riscului de reacții adverse.

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A, cum sunt suc de grepfrut, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicină și claritromicină, trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă cu inhibitorii puternici ai CYP3A este inevitabilă, monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A, cum este fluconazol, poate crește concentrațiile plasmatice ale naldemedinei. Dacă se administrează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A, monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse.

Nu există niciun risc de interacțiune în cazul administrării concomitente de inhibitori slabi ai CYP3A.

Interacțiunea cu inductorii puternici și moderați ai CYP3A

Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut în mod semnificativ, cu 83%, expunerea la naldemedină.

Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A, cum sunt sunătoare (*Hypericum perforatum*), rifampicină, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină, nu este recomandată.

Administrarea concomitentă a naldemedinei cu inductori moderați (de exemplu, efavirenz) nu a fost stabilită și pacienții trebuie monitorizați (vezi pct. 4.4).

Interacțiunea cu inhibitorii puternici ai gp-P

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai gp-P, cum este ciclosporină, poate crește concentrațiile plasmatiche ale naldemedinei. Dacă naldemedina se utilizează împreună cu inhibitori puternici ai gp-P, monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea naldemedinei la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Utilizarea naldemedinei în timpul sarcinii poate accelera sevrăjul la opioide la făt din cauza barierei hematoencefalice fetale imature.

Naldemedina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu naldemedină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă naldemedina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Datele disponibile la șobolani au evidențiat excreția naldemedinei în lapte (vezi pct. 5.3).

La dozele terapeutice, majoritatea opioidelor (de exemplu, morfina, meperidina, metadona) se excretă în laptele uman în cantități minime. Există o posibilitate teoretică ca naldemedina să provoace sevrăjul la opioide la un nou-născut alăptat a cărui mamă ia un agonist al receptorului opioidelor.

Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat.

Naldemedina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul naldemedinei asupra fertilității la om. S-a constatat că naldemedina nu are reacții adverse relevante din punct de vedere clinic asupra fertilității sau performanței de reproducere a masculilor sau femelelor de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Naldemedina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții cu durere necanceroasă cronică și CIO au fost durerea abdominală (7,8%), diareea (5,9%), greața (3,6%) și vărsăturile (1,1%). Majoritatea acestor reacții adverse gastro-intestinale au fost ușoare până la moderate ca severitate și s-au rezolvat fără încetarea tratamentului cu naldemedină. Au fost raportate un caz grav de durere abdominală și un caz grav de greață la pacienții cu durere necanceroasă cronică și CIO.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții cu cancer și CIO au fost diareea (24,5%) și durerea abdominală (3,9%). Majoritatea acestor reacții adverse gastro-intestinale au fost ușoare până la moderate ca severitate și s-au rezolvat cu tratament. Au fost raportate două cazuri grave de diaree la pacienții cu cancer și CIO.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la naldemedină 200 micrograme comprimate raportate în studiile clinice la pacienții cu durere necanceroasă cronică și CIO și la pacienții cu cancer și CIO sunt prezentate în tabele conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin

frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacțiile adverse prezentate în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență la pacienții cu durere necanceroasă cronică și constipație indusă de opioide

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate ^a	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Durere abdominală ^b Greață Vărsături			Perforație gastro-intestinală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Sindrom de sevraj la opioide		

^aA fost raportată o reacție gravă de hipersensibilitate, observată în cadrul studiilor clinice cu naldemedină. Pacientul s-a recuperat după retragerea din studiu.

^bTermenii preferați MedDRA: durere abdominală, durere în partea de sus a abdomenului, durere în partea de jos a abdomenului și disconfort abdominal

Tabelul 2. Reacțiile adverse prezentate în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență la pacienții cu cancer și constipație indusă de opioide

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Durere abdominală ^a		Perforație gastro-intestinală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Sindrom de sevraj la opioide	

^aTermenii preferați MedDRA: durere abdominală, durere în partea de sus a abdomenului, durere în partea de jos a abdomenului și disconfort abdominal

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de sevraj la opioide

Posibilul sevraj la opioide, definit drept cel puțin trei reacții adverse potențial corelate cu sevrajul la opioide care au loc în aceeași zi și care nu au fost exclusiv asociate cu sistemul gastro-intestinal, a apărut la 0,8% (9/1163) din pacienții cu durere necanceroasă cronică și CIO cărora li se administra naldemedină comparativ cu 0,2% (2/1165) din pacienții cărora li se administra placebo, indiferent de tratamentul de întreținere cu opioide, și la 0,6% (1/155) din pacienții cu cancer și CIO cărora li se administra naldemedină 200 micrograme, comparativ cu 0% (0/152) din pacienții cărora li se administra placebo. Simptomele au inclus, dar fără limitare, hiperhidroză, frisoane, lăcrimare sporită, bufeuri/îmbujorare, pirexie, strănut, senzație de rece, durere abdominală, diaree, greață, vărsături, artralgie, mialgie și tahicardie (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Durerea abdominală, diareea, greața și vărsăturile au fost reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice la pacienții cu durere necanceroasă cronică și CIO și la pacienții cu cancer și CIO. Majoritatea acestor reacții adverse gastro-intestinale au fost ușoare până la moderate ca severitate și s-au rezolvat cu tratament. Rata de întrerupere din cauza evenimentelor adverse cauzate de tratament

de natură gastro-intestinală asociate cu naldemedină 200 micrograme, comparativ cu placebo, a fost de 3,2% și, respectiv, 1% la pacienții cu durere necanceroasă cronică și de 4,5% și, respectiv, 0% la pacienții cu cancer și CIO.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Voluntari sănătoși

În studiile clinice la voluntari sănătoși s-au administrat doze unice de naldemedină de până la 100 mg și doze multiple de până la 30 mg/zi timp de 10 zile. S-au observat creșteri dependente de doză ale reacțiilor adverse de natură gastro-intestinală, inclusiv durere abdominală, diaree și greață. Acestea au fost ușoare sau moderate ca severitate și s-au rezolvat.

Pacienți cu CIO

În studiile clinice la pacienți cu CIO, s-au administrat doze unice de naldemedină (0,01 mg până la 3 mg) și doze multiple de 0,4 mg/zi. Un pacient care a luat o doză unică de naldemedină 1 mg a manifestat sindrom de sevraj la medicament sever, inclusiv greață și crampe stomacale, și i s-a administrat esomeprazol și ondansetron pentru greață și clorhidrat de midazolam pentru crampele stomacale. Simptomele s-au rezolvat. În studiile clinice, pacienții cu CIO cărora li s-au administrat 0,4 mg/zi (de două ori doza recomandată) pe parcursul a 4 săptămâni au manifestat o creștere a incidenței reacțiilor adverse de natură gastro-intestinală, inclusiv diaree și durere abdominală, frecvent în decurs de 1-2 zile după doza inițială.

Abordare terapeutică

Nu există niciun antidot specific pentru naldemedină. Naldemedina nu se elimină din corp prin hemodializă. În cazul unui supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea eventualelor semne și simptome ale sindromului de sevraj la opioide (vezi pct. 4.4) și trebuie să li se acorde îngrijirea de susținere adecvată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru constipație, antagoniști periferici ai receptorului opioidelor, codul ATC: A06AH05.

Mecanism de acțiune

Naldemedina este un antagonist al legării opioidelor pe receptorii mu-, delta- și kappa-opioid.

Naldemedina funcționează ca antagonist cu acțiune periferică al receptorului mu-opioid la nivelul țesuturilor, cum este tractul gastro-intestinal, reducând prin urmare efectul de constipație al opioidelor fără a inversa efectele opioide mediate de sistemul nervos central (SNC).

Naldemedina este un derivat al naltrexonei la care a fost adăugat un lanț lateral care crește greutatea moleculară și aria polară, ceea ce îi reduce astfel capacitatea de traversare a barierei hematoencefalice (BHE); se preconizează că măsura în care naldemedina penetrează SNC este neglijabilă la doza recomandată. În plus, naldemedina este un substrat al transportorului de eflux al glicoproteinei P (gp-P), care poate fi implicat și în reducerea penetrării naldemedinei în SNC. Pe baza acestui aspect, se preconizează că naldemedina își va exercita efectele anti-constipație asupra opioidelor fără a inversa efectele analgezice ale acestora, mediate de SNC.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța naldemedinei au fost stabilite la pacienții cu durere necanceroasă cronică și CIO și la pacienții cu cancer și CIO.

Studii clinice la pacienții cu durere necanceroasă cronică și CIO

Siguranța și eficacitatea naldemedinei au fost evaluate în două studii identice, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni (Studiile V9231 și V9232), în care naldemedina a fost utilizată fără laxative, și într-un studiu pe termen lung, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 52 săptămâni (Studiul V9235), în care naldemedina a fost utilizată cu sau fără uz de laxative în doze stabile la pacienții cu durere necanceroasă cronică și CIO.

Pacienții cărora li se administra o doză zilnică stabilă de opioid echivalentă morfinei ≥ 30 mg timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de înrolare și care aveau CIO autoraportată au fost eligibili pentru participare.

În Studiile V9231 și V9232, CIO a fost confirmată în decursul unei perioade de introducere de 2 săptămâni și a fost definită drept nu mai mult de 4 scaune spontane (SS), în total, pe parcursul unei perioade de 14 zile consecutive și <3 SS în orice săptămână dată, cu cel puțin 25% din SS asociate cu una sau mai multe dintre următoarele stări: (1) scemut; (2) scaune tari sau cu cocoloașe; (3) senzație de eliminare incompletă; și (4) senzație de obstrucție/blocaj anorectal(ă). În Studiul V9235, CIO a fost confirmată în decursul unei perioade de introducere de 2 săptămâni și a fost definită drept nu mai mult de 4 SS în total pe parcursul unei perioade de 14 zile consecutive și <3 SS în orice săptămână dată.

Un SS a fost definit drept un scaun avut fără ca laxativul de urgență să fie administrat în ultimele 24 ore.

În Studiile V9231 și V9232, trebuia ca pacienții fie să nu folosească laxative, fie să fie dispuși să întrerupă utilizarea laxativelor la momentul Selecției și să fie dispuși să folosească numai laxativele de urgență furnizate în timpul Perioadelor de selecție și de tratament. Toți participanții la studiu au utilizat anterior laxative pentru tratamentul CIO. În Studiul V9235, pacienților care urmau o schemă stabilă de laxative la selecție (52,4%) li s-a permis să continue utilizarea aceleiași scheme fără modificări pe tot parcursul studiului. În cadrul perioadelor de introducere și de tratament pentru toate cele trei studii, bisacodilul a fost utilizat drept laxativ de urgență dacă pacienții nu aveau scaun timp de 72 ore și acestora le era permisă o singură clismă dacă la 24 ore după administrarea de bisacodil tot nu aveau scaun.

Pacienții cu constatări semnificative de anomalii structurale ale tractului gastro-intestinal nu au fost înrolați în aceste studii.

În total, 547 pacienți în Studiul V9231, 551 pacienți în Studiul V9232 și 1246 pacienți în Studiul V9235 au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra naldemedină 200 micrograme sau placebo o dată pe zi timp de 12 săptămâni pentru Studiile V9231 și V9232 și timp de 52 săptămâni pentru Studiul V9235.

În Studiile V9231, V9232 și V9235, vârsta medie a subiecților din aceste trei studii a fost de 53,2 ani; 14,8% aveau 65 ani sau peste; 62,0% erau femei; 80,2% erau caucazieni.

În Studiul V9231, cele mai frecvente trei tipuri de durere erau durerea de spate (62,0%), durerea de ceafă (8,3%) și osteoartrita (5,3%). În Studiul V9232, acestea erau durerea de spate (53,6%), durere (10,2%) și artralgie (7,8%). În Studiul V9235, cele mai frecvente trei tipuri de durere erau durerea de spate (58,0%), osteoartrita (9,5%) și durerea de ceafă (8,1%).

Înainte de înrolare, pacienții folosiseră opioidul curent pentru o perioadă medie de 5 ani. Pacienții care au participat la Studiile V9231, V9232 și V9235 luau o gamă amplă de opioide.

Doza zilnică medie de opioid echivalentă morfinei, la momentul inițial, a fost de 132,42 mg, 120,93 mg și 122,06 mg pe zi pentru Studiile V9231, V9232, și respectiv, V9235. Valoarea medie a SS la momentul inițial a fost de 1,31, 1,17 și 1,60 pentru Studiile V9231, V9232 și, respectiv, V9235.

Criteriul final de evaluare principal în Studiile V9231 și V9232 a fost proporția de subiecți cu răspuns SS, definită ca: ≥ 3 SS pe săptămână și o modificare ≥ 1 SS pe săptămână față de momentul inițial, timp de cel puțin 9 din cele 12 săptămâni de studiu și 3 din ultimele 4 săptămâni. Criteriul final de evaluare principal pentru Studiul V9235 a fost modificarea frecvenței de SS pe săptămână în Săptămânile 12, 24, 36 și 52 față de momentul inițial.

A existat o diferență semnificativă statistic în grupul de tratament cu naldemedină comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal în Studiile V9231 și V9232 (vezi Tabelul 3).

În Studiile V9231 și V9232 au existat 4 criterii finale de evaluare secundare (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Rezultatele clinice pentru studiile V9231 și V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedină (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedină (N=276)	Placebo (N=274)
Proporția de respondenți cu SS	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Diferența între tratamente	13,0% (Î 95%: 4,8%, 21,3%, p=0,0020*)		18,9% (Î 95%: 10,8%, 27,0%, p<0,0001*)	
Modificarea frecvenței SS pe săptămână (media celor mai mici pătrate)				
În ultimele 2 săptămâni de tratament față de momentul inițial**	3,42	2,12	3,56	2,16
În săptămâna 1 față de momentul inițial**	3,48	1,36	3,86	1,69
Modificarea frecvenței SSC pe săptămână (media celor mai mici pătrate)				
În ultimele 2 săptămâni de tratament față de momentul inițial**	2,58	1,57	2,77	1,62
Modificarea frecvenței SS fără scremut pe săptămână (media celor mai mici pătrate)				
În ultimele 2 săptămâni de tratament față de momentul inițial***	1,46	0,73	1,85	1,10

Î = interval de încredere

*Semnificativ statistic: valori p pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel.

** p<0,0001

*** p=0,0003 pentru studiul V9231 și p=0,0011 pentru studiul V9232

Pentru Studiul V9235, eficacitatea naldemedinei față de placebo a fost evaluată drept criteriu final de evaluare secundar în funcție de frecvența SS, așa cum se prezintă în Tabelul 4.

Tabelul 4. Modificarea frecvenței SS pe săptămână la fiecare vizită față de momentul inițial (media celor mai mici pătrate), populația ITT în Studiul V9235

	Naldemedină (N=621)	Placebo (N=620)
Frecvența medie a SS la momentul inițial	2,02	2,02
Modificarea frecvenței SS pe săptămână		
Săptămâna 12*	3,70	2,42
Săptămâna 24*	3,77	2,77
Săptămâna 36*	3,88	2,88
Săptămâna 52*	3,92	2,92

*valoare nominală $p \leq 0,0001$

Eficacitatea și siguranța au fost evaluate și la subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative (RIL) și la cel non-RIL.

În Studiile V9231 și V9232, pacienții care, pe baza evidențelor privind medicația concomitentă, urmau o terapie cu laxative înainte de intrarea în studiu și care au oprit utilizarea acesteia în decurs de 30 zile înainte de selecție și aveau CIO autoraportată au fost considerați drept RIL.

În plus, pacienții care nu au urmat tratament cu laxative în interval de 30 zile anterior Selecției și au primit numai laxativul de urgență la momentul Selecției sau după aceasta au fost considerați drept non-RIL. Numărul de pacienți din subgrupurile RIL și non-RIL a fost de 629 (naldemedină: 317 și placebo: 312) și 451 (naldemedină: 223 și placebo: 228) conform datelor cumulate provenite din Studiile V9231 și V9232. Toți participanții la studiu au utilizat laxative pentru tratamentul CIO, la un moment dat în antecedente anterior includerii în studiile V9231 sau V9232.

În subgrupul RIL, s-a observat o mai mare proporție de respondenți în grupul cu naldemedină (46,4%) comparativ cu placebo (30,2%), iar diferența dintre grupuri (16,2%) a fost semnificativă statistic ($p < 0,0001$).

În subgrupul non-RIL, în concordanță cu rezultatele obținute în subgrupul RIL, s-a observat o mai mare proporție de respondenți în grupul cu naldemedină (54,3%) comparativ cu placebo (38,9%), iar diferența dintre grupuri (15,6%) a fost semnificativă statistic ($p = 0,0009$).

Pentru Studiul V9235, datele privind eficacitatea pe termen lung, definite drept modificarea frecvenței SS în Săptămâna 52 față de momentul inițial și evaluată drept criteriu final de evaluare secundar, au arătat că subiecții din grupul cu naldemedină au prezentat îmbunătățiri în ceea ce privește frecvența SS, comparativ cu subiecții din grupul cu placebo din ambele subgrupuri, RIL (3,10 față de 1,90, $p = 0,0210$) și non-RIL (4,26 față de 3,39, $p = 0,1349$).

Studii clinice la pacienții cu cancer și CIO

Siguranța și eficacitatea naldemedinei a fost evaluată și în cadrul a două studii randomizate, în regim dublu-orb și controlate cu placebo (V9222 și V9236) la pacienții cu cancer și CIO.

Subiecților li se cerea să fie tratați cu opioide pe o perioadă ≥ 14 zile anterior Selecției și era necesar să fi primit o doză stabilă. Studiile au inclus o Perioadă de selecție cu durata de 2 săptămâni, o Perioadă de tratament cu durata de 2 săptămâni și o Perioadă de urmărire cu durata de 4 săptămâni. În cazul pacienților care urmau terapie cu laxative la Vizita de selecție, era necesar ca aceasta să continue la o doză stabilă până la sfârșitul Perioadei de tratament. Pacienților le era permis să primească laxativ(e) de urgență, după necesități, indiferent dacă urmau sau nu o schemă stabilă cu laxativ la momentul inițial (mai puțin în decurs de 24 ore înainte de începutul Perioadei de tratament).

În Studiile V9222 și V9236, CIO a fost confirmată pe parcursul unei perioade de introducere cu durata de 2 săptămâni și a fost definită drept ≤ 5 SS în timpul celor 14 zile consecutive dinaintea randomizării și ≥ 1 din următoarele simptome intestinale la $\geq 25\%$ din totalul SS, indiferent de utilizarea laxativelor

de urgență: scremut în timpul scaunelor, senzația de eliminare incompletă, eliminarea de scaune tari sau de mici bucăți compacte.

În Studiile V9222 și V9236, vârsta medie a subiecților a fost de 64,3 ani; 51,8% aveau 65 ani sau peste; 39,4% erau femei și 97,1% erau japonezi.

Naldemedina 200 micrograme sau placebo au fost administrate timp de 2 săptămâni pacienților cu cancer și CIO. Criteriul final de evaluare principal al Studiului V9236 și criteriul final de evaluare secundar, fără ajustare pentru multiplicitate, pentru Studiul V9222 a fost proporția de respondenți cu SS pe parcursul Perioadei de tratament cu durata de 2 săptămâni. Un respondent a fost definit drept un pacient cu o frecvență ≥ 3 SS pe săptămână și o creștere față de momentul inițial de ≥ 1 SS pe săptămână pe parcursul Perioadei de tratament cu durata de 2 săptămâni.

Tabelul 5. Proporția de respondenți cu SS la pacienții cu cancer și CIO pe parcursul Perioadei de tratament cu durata de 2 săptămâni (Studiile V9222 și V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedină (N=58)	Placebo (N=56)	Diferența între tratamente [ÎI 95%]	Naldemedină (N=97)	Placebo (N=96)	Diferența între tratamente [ÎI 95%]
Pacienți cu răspuns, 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%]
valoare p*			<0,0001			<0,0001

*Semnificativ statistic: valori p pe baza testului Chi pătrat.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rizmoic la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul constipației induse de opioide (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Naldemedina este absorbită cu un timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime de aproximativ 0,75 ore în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a naldemedinei nu a fost stabilită. Se estimează că biodisponibilitatea absolută a naldemedinei se încadrează în intervalul 20%-56%.

Efectul alimentelor nu este semnificativ clinic. Concentrația plasmatică maximă a fost redusă cu 35% și timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost decalat de la 0,75 ore în condiții de repaus alimentar până la 2,5 ore în cazul administrării după masă, în timp ce nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește aria de sub curba concentrației plasmatice în timp după aportul de alimente. Pe baza acestor date, naldemedina poate fi luată cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Naldemedina se leagă în mare măsură de proteinele serice, predominant de albumina serică umană și, într-o mai mică măsură, de $\alpha 1$ -acid-glicoproteină și γ -globulină, cu un raport mediu la om de legare la proteine de 93,2%. Volumul de distribuție aparent este de aproximativ 155 litri.

Metabolizare

Naldemedina este metabolizată în principal de CYP3A în nornaldemedină, cu o contribuție minoră din partea UGT1A3 pentru a forma naldemedina 3-G.

După administrarea orală a naldemedinei marcate [14C], principalul metabolit în plasmă a fost nornaldemedina cu o expunere relativă comparativ cu naldemedina de aproximativ 9 la 13%.

Naldemedina 3-G a fost un metabolit minor în plasmă, cu o expunere relativă la naldemedină mai mică de 3%.

Naldemedina este supusă și clivajului în tractul gastro-intestinal pentru a forma benzamidina și acidul carboxilic al naldemedinei.

În cadrul studiilor *in vitro* la concentrații relevante clinic, naldemedina nu a inhibat enzimele CYP majore (inclusiv izoenzimele CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A sau CYP4A11) și nu este un inhibitor al transportorilor OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, gp-P, MATE1, MATE2-K sau BSEP. Naldemedina nu a cauzat o inducere semnificativă a izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Prin urmare, nu se preconizează că tratamentul cu naldemedină modifică farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale acestor enzime și transportori.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare aparent al naldemedinei este de aproximativ 11 ore și clearance-ul total aparent (CL/F) al naldemedinei este de 8,4 l/h. După administrarea orală a naldemedinei marcate radioactiv, 57,3% și 34,8% din doză s-a excretat în urină și materii fecale pentru [oxadiazol-¹⁴C]-naldemedină și 20,4% și 64,3% din doză s-a excretat sub formă de [carbonil-¹⁴C]-naldemedină în urină și, respectiv, în materiile fecale. Aproximativ 20% din doza de naldemedină s-a excretat nemodificată în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

Concentrația plasmatică maximă și aria de sub curba concentrației plasmatice în timp au crescut într-o manieră aproximativ proporțională cu doza în intervalul de doză 0,1-100 mg. S-a observat o ușoară acumulare (de la 1 până la 1,3 ori) în ceea ce privește concentrația plasmatică maximă și aria de sub curba concentrației plasmatice în timp după administrarea unei doze multiple zilnice în condiții de repaus alimentar, timp de 10 zile.

Farmacocinetica la subcategoriile de pacienți

Vârsta, sexul, greutatea corporală și rasa

O analiză farmacocinetică populațională efectuată în studiile clinice cu naldemedină nu a identificat un efect semnificativ clinic al vârstei, sexului, greutății corporale sau rasei asupra farmacocineticii naldemedinei.

Farmacocinetica naldemedinei nu a fost studiată la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica naldemedinei după administrarea unei doze unice de naldemedină 200 micrograme a fost studiată la subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesitau dializă, și a fost comparată cu cea de la subiecții sănătoși cu funcție renală normală.

Farmacocinetica naldemedinei a fost similară între subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau subiecții cu BRST care necesitau dializă și subiecții sănătoși cu funcție renală normală.

Concentrațiile plasmatice ale naldemedinei la subiecții cu BRST care necesitau dializă au fost similare când naldemedina a fost administrată înaintea sau ulterior hemodializei, ceea ce indică faptul că naldemedina a fost eliminată din sânge prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii unei doze unice de naldemedină 200 micrograme a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică clasificată drept ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B) și comparat cu subiecți sănătoși cu funcție hepatică normală. Farmacocinetica naldemedinei a fost similară între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și subiecții sănătoși cu funcție renală normală. Efectul insuficienței hepatice severe (Child-Pugh clasa C) asupra farmacocineticii naldemedinei nu a fost evaluat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și dezvoltarea embrionară precoce.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani, s-a observat prelungirea fazei diestrului la doze de 10 mg/kg/zi și peste, dar aceasta nu s-a observat la doze de 1 mg/kg/zi (de 12 ori expunerea [ASC_{0-24 ore}] la om în cazul unei doze orale de 200 micrograme). Efectul asupra ciclului estral nu este considerat relevant clinic la doza terapeutică propusă. Nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității și performanței de reproducere a masculilor sau femelelor la doze de până la 1000 mg/kg/zi (ceea ce depășește de 16000 ori expunerea [ASC_{0-24 ore}] la om în cazul unei doze orale de 200 micrograme).

Într-un studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolani, o femelă a murit în momentul fătării la doze de 1000 mg/kg/zi, și alăptare precară, suprimarea creșterii în greutate și scăderea consumului alimentar s-au observat la doze de 30 și 1000 mg/kg/zi. S-a observat scăderea indicelui de viabilitate în Ziua 4 după naștere la doze de 30 și 1000 mg/kg/zi și greutatea corporală scăzută și întârzierea dezvoltării pavilionului auricular s-au observat la pui în cazul dozelor de 1000 mg/kg/zi. Nu s-au observat efecte adverse asupra dezvoltării prenatale și postanatale la doze de 1 mg/kg/zi (de 12 ori expunerea [ASC_{0-24 ore}] la om în cazul unei doze orale de 200 micrograme).

La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al radioactivității derivate din [carbonil-¹⁴C]-naldemedină. Radioactivitatea derivată din [carbonil-¹⁴C]-naldemedină a fost excretată în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

În studiile de toxicitate pe șobolani tineri, la aceleași niveluri de doză, expunerea la animalele tinere (PND 10) a crescut comparativ cu cea la animalele adulte (de 2,3-7,4 ori). S-au observat constatări histopatologice noi la toate nivelurile de doză testate la femelele de șobolan, la nivelul ovarelor (foliculi terțiari/chisturi luteale), în plus față de ciclurile estrale anormale, hiperplazia glandelor mamare și mucificarea vaginală deja observată la animalele adulte (cea mai mică doză testată a corespuns unei marje de expunere de 6 sau mai mult, în funcție de vârsta puilor). S-a observat și deschiderea vaginală survenită cu trei zile mai devreme, indicând un debut precoce al maturității sexuale, dar numai la expuneri ridicate, considerate a fi suficient de mari față de expunerea maximă la om la doza orală de 200 micrograme.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Învelișul comprimatului

Hipromeloză

Talc

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din aluminiu/aluminiu conținând 7,10 sau 14 comprimate filmate.
Mărime de ambalaj cu 7, 10, 28,30, 84 sau 100 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rizmoic 200 micrograme comprimate filmate

naldemedină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține naldemedină 200 micrograme (sub formă de tosilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate

10 comprimate filmate

28 comprimate filmate

30 comprimate filmate

84 comprimate filmate

100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rizmoic

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rizmoic 200 micrograme comprimate

naldemedină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shionogi

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rizmoic 200 micrograme comprimate filmate naldemedină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rizmoic și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rizmoic
3. Cum să luați Rizmoic
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rizmoic
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rizmoic și pentru ce se utilizează

Rizmoic conține substanța activă naldemedină.

Acesta este un medicament utilizat la adulți pentru tratamentul **constipației cauzate de medicamentele pentru durere**, numite opioide (de exemplu, morfină, oxicodonă, fentanil, tramadol, codeină, hidromorfonă, metadonă).

Medicamentul dumneavoastră opioid pentru durere poate provoca următoarele simptome:

- reducerea frecvenței cu care aveți scaun
- scaune tari
- durere de stomac
- durere rectală când împingeți pentru eliminarea scaunelor tari
- senzația că intestinul nu este complet gol după eliminarea scaunului.

Rizmoic poate fi utilizat la pacienții care folosesc un medicament opioid pentru durerea asociată cancerului sau durerea necanceroasă de lungă durată după ce au fost tratați anterior cu un laxativ.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rizmoic

Nu luați Rizmoic:

- dacă sunteți alergic la naldemedină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă intestinul dumneavoastră este blocat sau perforat sau dacă există un risc sporit ca intestinul dumneavoastră să se blocheze, întrucât un blocaj ar putea cauza apariția unei perforații în peretele intestinal.

Nu luați acest medicament dacă vreuna dintre situațiile de mai sus vi se aplică. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Rizmoic dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rizmoic, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți o boală care poate afecta peretele intestinal, cum este:
 - un ulcer al stomacului;
 - colonul mărit din cauza unei afecțiuni cunoscute drept sindrom Ogilvie;
 - diverticulită (o boală în care intestinul este inflamat);
 - cancer al intestinului sau peritoneului. Peritoneul este mucoasa care învelește zona intestinală.
 - o afecțiune care cauzează inflamația severă a tractului digestiv, cum este boala Crohn.
- dacă aveți cancer al creierului sau sistemului nervos central, scleroză multiplă sau boală Alzheimer. Dacă aveți aceste afecțiuni și dezvoltăți simptome de sevraj la opioide (vezi pct. 4) sau dacă medicamentul dumneavoastră opioid nu vă mai ține durerea sub control, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă ați avut un infarct miocardic în ultimele 3 luni sau aveți alte probleme severe cu inima care pot cauza simptome zilnice.
- dacă aveți o boală de ficat severă, cum este o boală a ficatului de natură alcoolică, infecție virală a ficatului sau funcție diminuată a ficatului.
- dacă luați anumite medicamente, cum este itraconazol, pentru tratamentul infecțiilor fungice sau un antibiotic numit rifampicină pentru tratamentul tuberculozei și altor infecții. Vezi „Rizmoic împreună cu alte medicamente”.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus vi se aplică sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Rizmoic.

În timp ce luați Rizmoic, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă manifestați **durere de stomac severă, care durează sau se agravează**, întrucât aceasta ar putea fi un simptom al unei perforații dezvoltate în peretele intestinal și poate pune viața în pericol. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și încetați să mai luați Rizmoic.
- dacă manifestați **simptome ale sindromului de sevraj la opioide** (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile), care se poate dezvolta în câteva minute până la câteva zile după administrarea unui medicament precum Rizmoic. Încetați să mai luați Rizmoic și adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome de sevraj la opioide.
- dacă aveți **diaree sau durere de stomac severă**, adresați-vă medicului dumneavoastră, astfel încât medicul să vă poată monitoriza și trata prin rehidratare și cu medicamentele adecvate, după necesități.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este indicat copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece efectele medicamentului la copii și adolescenți nu sunt cunoscute.

Rizmoic împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină, claritromicină sau telitromicină (medicamente antibiotice),
- itraconazol sau ketoconazol (medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice),
- ritonavir, indinavir sau saquinavir (medicamente pentru infecția cu HIV),

- fenitoină, carbamazepină, fenobarbital (medicamente pentru tratamentul epilepsiei),
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), un remediu din plante utilizat pentru depresie.

Utilizarea acestor medicamente împreună cu Rizmoic poate afecta modul în care funcționează naldemedina sau poate intensifica reacțiile adverse ale acesteia.

Rizmoic împreună cu băuturi

Nu trebuie să beți cantități mari de suc de grepfrut cât timp luați Rizmoic.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Efectele medicamentului la femeile gravide nu sunt cunoscute. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă puteți utiliza Rizmoic cât timp sunteți gravidă.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Rizmoic întrucât nu se cunoaște dacă naldemedina trece în laptele matern. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați deja.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Rizmoic nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Rizmoic conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Rizmoic

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de un comprimat de 200 micrograme, o dată pe zi.
- Puteți lua Rizmoic cu sau fără laxative.
- Puteți lua Rizmoic la orice oră din zi, cu alimente sau între mese. Cu toate acestea, după ce începeți să luați medicamentul, luați-l la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Nu trebuie să modificați doza de medicament opioid înainte de a începe cu Rizmoic.

Dacă încetați să luați medicamentul dumneavoastră opioid

Trebuie să încetați să mai luați Rizmoic când încetați să luați medicamentul dumneavoastră opioid pentru durere.

Dacă luați mai mult Rizmoic decât trebuie

Dacă luați mai mult Rizmoic decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la spital. Veți fi monitorizat pentru depistarea simptomelor sevrajului la opioide (vezi pct. 2, la titlul „Atenționări și precauții” și pct. 4).

Dacă uitați să luați Rizmoic

Dacă omiteți un comprimat de Rizmoic, luați-l imediat ce vă amintiți.

Cu toate acestea, dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea dumneavoastră doză, săriți peste doza omisă și așteptați până la ora programată pentru a lua următorul comprimat.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Rizmoic

Încetarea administrării de Rizmoic cât timp luați în continuare medicamentul opioid poate cauza revenirea constipației. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă încetați să luați Rizmoic.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să mai luați Rizmoic și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o combinație de 3 sau mai multe dintre următoarele simptome ale sevrăului la opioide în aceeași zi:

- senzație de depresie
- greață (senzație de rău) sau vărsături
- dureri musculare
- lăcrimarea ochilor sau scurgeri nazale
- dilatarea pupilelor
- „piele de găină”
- transpirație
- diaree
- căscat
- febră
- incapacitatea de a dormi

Următoarele reacții adverse pot avea loc în asociere cu acest medicament:

Dacă sunteți tratat cu un medicament opioid pentru durere necanceroasă cronică.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Dacă manifestați o reacție alergică gravă, încetați să luați Rizmoic și adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la un spital. Reacțiile alergice grave includ: umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor sau gâtului, ceea ce vă poate cauza dificultăți de înghițire sau respirație, mâncărime pe piele și urticarie.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- durere de stomac
- greață (senzație de rău)
- vărsături

Dacă sunteți tratat cu un medicament opioid pentru cancer.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- diaree

Frecvente:

- durere de stomac

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- perforație gastro-intestinală (apariția unui orificiu în peretele intestinului)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rizmoic

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blistere după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a proteja comprimatele de lumină și umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rizmoic

- Fiecare comprimat conține naldemedină 200 micrograme (sub formă de tosilat).
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: manitol, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2, la titlul „Rizmoic conține sodiu”) și stearat de magneziu.
Învelișul comprimatului: hipromeloză, talc și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Rizmoic și conținutul ambalajului

Rizmoic este un comprimat filmat rotund, galben, cu diametrul de aproximativ 6,5 mm, având „222” și sigla Shionogi gravate pe o parte și „0,2” pe cealaltă parte.

Medicamentul este disponibil în blistere de aluminiu care conțin 7, 10 sau 14 comprimate.

Mărime de ambalaj cu 7, 10, 28, 30, 84 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Olanda

Fabricantul

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.