

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rizmoic 200 mikrogramov filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mikrogramov naldemedina (v obliki tosilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Okrogla rumena tableta s premerom približno 6,5 mm z vtisnjnim napisom '222' in logotipom družbe Shionogi na eni strani in '0.2' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rizmoic je indicirano za zdravljenje zaprtja, povzročenega z opioidi (opioid-induced constipation - OIC) pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno zdravili z odvajalom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek naldemedina je 200 mikrogramov (ena tableta) na dan.

Zdravilo Rizmoic se lahko uporablja z odvajalom/odvajali ali brez njih.

Lahko se jemlje ob katerem koli času dneva, vendar ga je priporočljivo jemati vsak dan ob istem času.

Spreminjanje sheme odmerjanja analgetika pred uvajanjem zdravila Rizmoic ni potrebno.

Zdravilo Rizmoic je treba ukiniti, če se prekine zdravljenje z opioidnim protibolečinskim zdravilom.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Zaradi omejenih terapevtskih izkušenj pri bolnikih, starih 75 let ali več, je treba pri tej starostni skupini zdravljenje z naldemedinom uvajati previdno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Zaradi omejenih terapevtskih izkušenj je treba bolnike s hudo okvaro ledvic ob uvajanju zdravljenja z naldemedinom klinično spremljati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Opioidna protibolečinska zdravila

Pri bolnikih, zdravljenih z opioidnim analgetikom/analgetiki v dnevni odmerkih, večjih od ekvivalenta 400 mg morfina, je izkušnje malo. Pri bolnikih, zdravljenih zaradi zaprtja, povzročena z delnimi opioidnimi mu-agonisti (npr. buprenorfinom), ni izkušnje.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti naldemedina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še niso dokazali. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Rizmoic je treba jemati enkrat na dan, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z znano ali domnevno gastrointestinalno obstrukcijo ali perforacijo ali bolniki z zvečanim tveganjem za ponovitev obstrukcije, zaradi možnosti gastrointestinalne perforacije (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Gastrointestinalna perforacija

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih gastrointestinalne perforacije, vključno s smrtnimi primeri, kadar so uporabljali naldemedin pri bolnikih z zvečanim tveganjem gastrointestinalne (GI) perforacije (npr. divertikuloza in osnovne maligne bolezni gastrointestinalnega trakta ali peritonealne metastaze).

Uporaba naldemedina ni dovoljena pri bolnikih z znano ali domnevno GI zaporo in pri bolnikih z zvečanim tveganjem recidivne zapore zaradi možnosti GI perforacije (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s katero koli boleznijo, ki bi lahko okrnila integriteto stene gastrointestinalnega trakta (npr. ulkusna bolezen, Ogilviejev sindrom, maligni tumorji prebavil, Crohnova bolezen), je potrebna previdnost pri uporabi naldemedina. Pri vsakem bolniku je treba upoštevati celotno razmerje koristi in tveganja. Bolnike je treba spremljati glede razvoja hude, trdovratne ali naraščajoče bolečine v trebuhu. Če posumimo na zaporo ali perforacijo, moramo naldemedin ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Gastrointestinalni neželeni učinki

Pri zdravilu Rizmoic so poročali o abdominalnih neželenih učinkih (npr. bolečini v trebuhu, bruhanju in driski). Bolnikom je treba svetovati, naj o hudih, trdovratnih ali naraščajočih simptomih poročajo svojemu zdravniku. V primeru hude driske ali bolečin v trebuhu je treba bolnika spremljati in zdraviti dehidracijo z uporabo rehidracije in ustreznega zdravljenja po potrebi (glejte poglavje 4.8).

Sindrom odtegnitve opioidov

Sindrom odtegnitve opioidov je skupina treh ali več naslednjih znakov ali simptomov: disfornično razpoloženje, navzea ali bruhanje, bolečine v mišicah, solzenje ali izcedek iz nosu (rinoreja), razširitev zenic ali piloerекcija ali znojenje, driska, zehanje, zvišana telesna temperatura ali nespečnost. Sindrom odtegnitve opioidov se značilno razvije nekaj minut do več dni po uporabi opioidnega antagonist. Pri odtegotanju opioidov je potrebna previdnost. Bolnikom je treba svetovati, naj prekinajo jemanje naldemedina in se obrnejo na svojega zdravnika, če pride do sindroma odtegnitve opioidov. V kliničnem programu z naldemedinom so poročali o primerih možnega sindroma odtegnitve opioidov (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s prekinitvijo krvno-možganske pregrade (npr. primarne maligne bolezni možganov, metastaze v centralnem živčevju (CŽ) ali druga vnetna stanja, aktivna multipla skleroza in napredovala Alzheimerjeva bolezen) je lahko tveganje za sindrom odtegnitve opioidov ali zmanjšane analgezije zvečano. Pri teh bolnikih je treba upoštevati celotno razmerje koristi in tveganja naldemedina in jih skrbno spremljati glede simptomov odtegnitve opioidov.

Bolniki z boleznimi srca in ožilja

V programu kliničnega preskušanja naldemedina niso raziskovali pri bolnikih z nedavno anamnezo miokardnega infarkta, možganske kapi ali prehodnega ishemičnega napada (transient ischaemic attack – TIA) v 3 mesecih pred presejanjem. Te bolnike je treba med jemanjem zdravila Rizmoic klinično spremljati.

Študija intervala QTc, opravljena z naldemedinom pri zdravih prostovoljcih, ni pokazala podaljšanja intervala QT. Bolnikov z dejavniki tveganja za kardiovaskularne bolezni niso izključili iz programa kliničnega preskušanja naldemedina. Dejavniki tveganja, o katerih so najpogosteje poročali, so bili indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ in anamneza hipertenzije in/ali dislipidemije.

Huda okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter naldemedina niso proučevali. Uporaba naldemedina pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z močnimi inhibitorji in induktorji CYP3A

Sočasna uporaba naldemedina z močnimi inhibitorji CYP3A (npr. sok grenivke, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, indinavir, sakvinavir, telitromicin in klaritromicin) zveča izpostavljenost naldemedinu in lahko zveča tveganje za pojav neželenih učinkov. Sočasni uporabi z močnimi inhibitorji CYP3A se je treba izogibati.

Sočasna uporaba naldemedina z močnimi induktorji CYP3A (npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin) zmanjša izpostavljenost naldemedinu in lahko zmanjša učinkovitost naldemedina. Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Sočasne uporabe naldemedina z zmernimi induktorji CYP3A (npr. efavirenz) niso proučili in ga je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na naldemedin

Naldemedin se pretežno presnavlja s CYP3A, nekaj prispeva tudi UGT1A3, in je substrat P-glikoproteina (P-gp) (glejte poglavje 5.2).

Interakcije z inhibitorji CYP3A

Itrakonazol, močan inhibitor CYP3A, je 2,9-krat zvečal izpostavljenost naldemedinu, kar lahko zveča tveganje neželenih učinkov.

Sočasni uporabi močnih inhibitorjev CYP3A, npr. soka grenivke, itrakonazola, ketokonazola, ritonavirja, indinavirja, sakvinavirja, telitromicina in klaritromicina, se je treba izogibati. Če je uporaba z močnimi inhibitorji CYP3A neizogibna, bolnika spremljajte glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zmernih inhibitorjev CYP3A, na primer flukonazola, lahko zveča plazemsko koncentracijo naldemedina. Če se naldemedin uporablja z zmernimi inhibitorji CYP3A, bolnika spremljajte glede neželenih učinkov.

Pri sočasni uporabi blagih inhibitorjev CYP3A ni tveganja, da bi prišlo do medsebojnega delovanja.

Interakcije z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A

Rifampicin, močan induktor CYP3A, je značilno zmanjšal izpostavljenost naldemedinu za 83 %.

Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A, na primer šentjanževke (*Hypericum perforatum*), rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala in fenitoina, ni priporočljiva. Sočasne uporabe naldemedina z zmernimi induktorji (npr. efavirenz) niso proučili in je bolnike treba spremljati (glejte poglavje 4.4).

Interakcije z močnimi inhibitorji P-gp

Sočasna uporaba inhibitorjev P-gp, na primer ciklosporina, lahko zveča plazemske koncentracije naldemedina. Če uporabljate naldemedin sočasno z močnimi inhibitorji P-gp, spremljajte bolnika glede neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi naldemedina pri nosečnicah.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba naldemedina v nosečnosti lahko povzroči odtegnitev opioidov pri plodu zaradi nezrele fetalne krvno-možganske pregrade.

Naldemedina v nosečnosti ne smemo uporabljati, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z naldemedinom.

Dojenje

Ni znano, ali se naldemedin ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri ljudeh. Podatki, ki so na voljo pri podganah, so pokazali izločanje naldemedina v mleko (glejte poglavje 5.3).

V terapevtskih odmerkih se večina opioidov (npr. morfin, meperidin, metadon) v minimalnih količinah izloča v mleko. Obstaja teoretična možnost, da bi naldemedin lahko povzročil odtegnitev opioidov pri dojenem novorojencu, katerega mati jemlje agonist opioidnega receptorja.

Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Naldemedin se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatki o vplivu naldemedina na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Ugotovili so, da naldemedin nima klinično pomembnih neželenih učinkov na plodnost ali reproduktivno uspešnost pri samcih in samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Naldemedin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in OIC, so bili bolečina v trebuhu (7,8 %), driska (5,9 %), navzea (3,6 %) in bruhanje (1,1 %). Večina teh gastrointestinalnih neželenih učinkov je bila blago do zmerno izražena in je izzvenela brez prekinitve zdravljenja z naldemedinom. Pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in OIC so poročali o enem resnem primeru bolečine v trebuhu in enem resnem primeru navzee.

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih z rakom in OIC, sta bila driska (24,5 %) in bolečina v trebuhu (3,9 %). Večina teh gastrointestinalnih neželenih učinkov je bila blago do zmerno izražena in je z zdravljenjem izzvenela. Pri bolnikih z rakom in OIC so poročali o dveh resnih primerih driske.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki 200-mikrogramskih tablet naldemedina pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in OIC in pri bolnikih z rakom in OIC, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so navedeni v preglednicah v skladu z razvrstitvijo po organskih sistemih MedDRA. Skupine pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti, pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in zaprtjem, povzročeni z opiodi

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost ^a	
Bolezni prebavil	driska bolečina v trebuhu ^b navzea bruhanje			gastrointestinalna perforacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		sindrom odtegnitve opiodov		

^aIz kliničnih študij z naldemedinom izvira eno resno poročilo o preobčutljivostni reakciji.

Bolnik je okreval po izstopu iz študije.

^bPreferenčni izrazi MedDRA: bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, bolečina v spodnjem delu trebuha in nelagodje v trebuhu.

Preglednica 2. Neželeni učinki, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti, pri bolnikih z rakom in zaprtjem, povzročeni z opiodi

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Bolezni prebavil	driska	bolečina v trebuhu ^a		gastrointestinalna perforacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			sindrom odtegnitve opiodov	

^aPreferenčni izrazi MedDRA: bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, bolečina v spodnjem delu trebuha in nelagodje v trebuhu.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom odtegnitve opiodov

Možna odtegnitev opiodov, opredeljena kot vsaj trije neželeni učinki, potencialno povezani z odtegnitvijo opiodov, ki so se pojavili istega dne in niso bili izključno povezani s prebavili, se je pojavila pri 0,8 % (9/1.163) bolnikov s kronično nerakasto bolečino in OIC, ki so jemali naldemedin, v primerjavi z 0,2 % (2/1.165) bolnikov, ki so jemali placebo, ne glede na vzdrževalno opiodno zdravljenje, in pri 0,6 % (1/155) bolnikov z rakom in OIC, ki so jemali po 200 mikrogramov naldemedina, v primerjavi z 0 % (0/152) bolnikov, ki so jemali placebo. Simptomi so med drugim obsegali hiperhidrozo, mrzlico, zvečano solzenje, vročinske oblike/pordevanje, zvišano telesno temperaturo, kihanje, občutek mraza, bolečino v trebuhu, drisko, navzeo, bruhanje, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah in tahikardijo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnih študijah pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in OIC in pri bolnikih z rakom in OIC, so bili bolečina v trebuhu, driska, navzea in bruhanje. Večina teh gastrointestinalnih neželenih učinkov je bila blago do zmerno izražena in je z zdravljenjem izzvenela. Pogostnost prekinitve zaradi gastrointestinalnih neželenih učinkov, ki so bili posledica zdravljenja z naldemedinom 200 mikrogramov v primerjavi s placebom, je bila 3,2 % oziroma 1 % pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in OIC in 4,5 % oziroma 0 % pri bolnikih z rakom in OIC.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravi prostovoljci

V kliničnih študijah so zdravim prostovoljcem dajali enkratne odmerke naldemedina do 100 mg in večkratne odmerke po največ 30 mg/dan 10 dni. Opazili so od odmerka odvisno zvečanje s prebavili povezanih neželenih učinkov, ki so obsegali bolečino v trebuhu, drisko in navzeo. Ti so bili blago do zmerno izraženi in so izzveneli.

Bolniki z OIC

V kliničnih študijah so bolnikom z OIC dajali enkratni odmerek naldemedina (0,01 mg do 3 mg) in večkratne odmerke po 0,4 mg/dan. Pri enem bolniku, ki je vzel enkratni odmerek naldemedina 1 mg, se je pojavil hud sindrom odtegnitve zdravila, vključno z navzeo in krči v želodcu; prejel je esomeprazol in ondansetron proti navzei ter midazolamijev klorid proti krčem v želodcu. Simptomi so izzveneli. V kliničnih študijah so imeli bolniki z OIC, ki so 4 tedne prejeli 0,4 mg/dan (dvakratni priporočeni odmerek), zvečano pogostnost neželenih učinkov na zdravilo, povezanih s prebavili, vključno z drisko in bolečino v trebuhu, pogosto v 1-2 dneh po začetku odmerjanja.

Zdravljenje

Za naldemedin ni specifičnega antidota. Naldemedin se ne odstranjuje iz telesa s hemodializo. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnike skrbno spremljati glede možnih znakov in simptomov sindroma odtegnitve opioidov (glejte poglavje 4.4) in jim nuditi ustrezno podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti zaprtju, periferno delujoči antagonist opioidnih receptorjev, oznaka ATC: A06AH05.

Mehanizem delovanja

Naldemedin je antagonist vezave opioidov na mu-, delta- in kappa-opioidne receptorje. Naldemedin deluje kot periferno delujoč antagonist mu-opioidnih receptorjev v tkivih, kot so prebavila, in s tem zmanjšuje učinke opioidov, ki povzročajo zaprtje, ne da bi odpravil učinke opioid, ki jih posreduje centralno živčevje (CŽ).

Naldemedin je izpeljanka naltreksona, ki so mu dodali stransko verigo, ki zveča molekulska maso in površino polarnega predela, s čimer se zmanjša njegova sposobnost prečkanja krvno-možganske pregrade (blood-brain barrier - BBB); pričakujemo, da bo penetracija naldemedina v CŽ pri priporočenem odmerku zanemarljiva. Poleg tega je naldemedin substrat izločevalnega prenašalca P-glikoproteina (P-gp), ki je tudi lahko vpleten v zmanjšanje penetracije naldemedina v CŽ. Na podlagi tega pričakujemo, da bo naldemedin izrazil svoje učinke na opioide, ki delujejo proti zaprtju, ne da bi odpravil njihove analgetične učinke preko CŽ.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost naldemedina so dokazali pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in OIC in pri bolnikih z rakom in OIC.

Klinične študije pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in OIC

Varnost in učinkovitost naldemedina so ocenili v dveh enakih 12-tedenskih randomiziranih, dvojno slepih preskušanjih, kontroliranih s placebom (študiji V9231 in V9232), v katerih so uporabljali naldemedin brez odvajal, in v tretjem dolgoročnem 52-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju, kontroliranem s placebom (študija V9235), v katerem so uporabljali naldemedin s stabilnimi odvajali ali brez njih pri bolnikih s kronično nerakasto bolečino in OIC.

Primerni za sodelovanje v študiji so bili bolniki, ki so prejeli stabilen odmerek opioida, enakovreden dnevni odmerku morfina ≥ 30 mg, vsaj 4 tedne pred vključitvijo, in so sami poročali o OIC.

V študijah V9231 in V9232 so OIC potrdili med dvotedenskim uvajalnim obdobjem. Opredeljeno je bilo kot vsega skupaj največ štiri spontana iztrebljanja blata (spontaneous bowel movements - SBM) v 14 zaporednih dneh in < 3 SBM v posameznem tednu, pri čemer je bilo najmanj 25 % SBM povezanih z enim ali več od naslednjih stanj: (1) napenjanje, (2) trdo ali kepasto blato; (3) občutek nepopolnega izpraznenja in (4) občutek anorektalne obstrukcije/blokade. V študiji V9235 so OIC potrdili med dvotedenskim uvodnim obdobjem. Opredeljeno je bilo kot vsega skupaj največ štiri SBM v 14 zaporednih dneh in < 3 SBM v posameznem tednu.

SBM je bilo opredeljeno kot iztrebljanje (bowel movement - BM) brez uporabe rešilnega odvajala v zadnjih 24 urah.

V študijah V9231 in V9232 so bili bolniki, ki bodisi niso uporabljali odvajal ali pa so bili pripravljeno jemati odvajal v času presejanja prekiniti in v času presejanja in zdravljenja uporabljati samo rešilna odvajala, ki so jih imeli na voljo. Vsi udeleženci študije so predhodno jemali odvajala za zdravljenje OIC. V študiji V9235 je bilo bolnikom na stabilni shemi odvajal ob presejanju (52,4 %) dovoljeno še naprej uporabljati isto shemo brez sprememb ves čas trajanja študije. V uvodnem obdobju in obdobju zdravljenja v vseh treh študijah so kot rešilno odvajalo uporabljali bisakodil, če bolniki niso imeli BM 72 ur. Če 24 ur od uporabe bisakodila še vedno niso imeli BM, so jim dovolili enkratno uporabo klistirja.

Bolnikov z znaki pomembnih strukturnih nepravilnosti prebavil v te študije niso vključili.

Vsega skupaj 547 bolnikov v študiji V9231, 551 bolnikov v študiji V9232 in 1246 bolnikov v študiji V9235 so randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje 200 mikrogramov naldemedina ali placeba enkrat na dan, za 12 tednov v študijah V9231 in V9232 ter za 52 tednov v študiji V9235.

V študijah V9231, V9232 in V9235 je bila povprečna starost preiskovancev 53,2 let; 14,8 % jih je bilo starih 65 let ali več; 62,0 % je bilo žensk; 80,2 % je bilo belcev.

V študiji V9231 so bile tri najpogostejše vrste bolečine bolečina v hrbtu (62,0 %); bolečina v vratu (8,3 %) in osteoartritis (5,3 %). V študiji V9232 so to bile bolečina v hrbtu (53,6 %); bolečina (10,2 %) in artralgiya (7,8 %). V študiji V9235 so bile tri najpogostejše vrste bolečine bolečina v hrbtu (58,0 %); osteoartritis (9,5 %) in bolečina v vratu (8,1 %).

Pred vključitvijo v študijo so bolniki uporabljali svoj trenutni opioid povprečno 5 let. Bolniki, ki so sodelovali v študijah V9231, V9232 in V9235, so jemali veliko vrst opioidov. Povprečni izhodiščni dnevni odmerek opioida je bil enakovreden odmerku morfina 132,42 mg v študiji V9231, 120,93 mg v študiji V9232 in 122,06 mg na dan v študiji V9235. Povprečni izhodiščni SBM v študijah V9231, V9232 oziroma V9235 so bili 1,31, 1,17 oziroma 1,60.

Primarni opazovani dogodek v študijah V9231 in V9232 je bil delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje z ozirom na SBM, definirano kot: ≥ 3 SBM na teden in sprememba od izhodišča za ≥ 1 SBM na teden v najmanj 9 od 12 tednih študije in 3 od zadnjih 4 tednov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti za študijo V9235 je bila sprememba pogostnosti BM na teden od izhodišča do 12., 24., 36. in 52. tedna.

Med skupino, zdravljeno z naldemedinom, in skupino, ki je prejela placebo, je bila glede primarnega opazovanega dogodka v študijah V9231 in V9232 obstajala statistično značilna razlika (glejte preglednico 3).

V študijah V9231 in V9232 so bili 4 sekundarni opazovani dogodki (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Klinični izidi v študijah V9231 in V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedin (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedin (N=276)	Placebo (N=274)
Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje z ozirom na SBM	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
razlika zaradi zdravljenja	13,0 % (95 % IZ: 4,8 %, 21,3 %, p=0,0020*)		18,9 % (95 % IZ: 10,8 %, 27,0 %, p < 0,0001*)	
Sprememba pogostnosti SBM na teden (povprečje po metodi najmanjših kvadratov (LS))				
od izhodišča do zadnjih 2 tednov zdravljenja**	3,42	2,12	3,56	2,16
od izhodišča do 1. tedna**	3,48	1,36	3,86	1,69
Sprememba pogostnosti popolnega spontanega iztrebljanja blata (complete spontaneous bowel movements - CSBM) na teden (povprečje LS)				
od izhodišča do zadnjih 2 tednov zdravljenja**	2,58	1,57	2,77	1,62
Sprememba pogostnosti SBM brez napenjanja na teden (povprečje LS)				
od izhodišča do zadnjih 2 tednov zdravljenja***	1,46	0,73	1,85	1,10

IZ=interval zaupanja

*Statistično značilno: vrednost p na podlagi Cochran-Mantel-Haenszelovega testa.

** p < 0,0001

*** p=0,0003 v študiji V9231 in p=0,0011 v študiji V9232

V študiji V9235 so učinkovitost naldemedina glede na placebo ocenili s pogostnostjo BM kot sekundarnimi opazovanimi dogodki, kot kaže preglednica 4.

Preglednica 4. Sprememba pogostnosti BM na teden od izhodišča do vsakega pregleda (povprečje najmanjših kvadratov (LS)) v populaciji ITT v študiji V9235

	Naldemedin (N=621)	Placebo (N=620)
Povprečna pogostnost BM v izhodišču	2,02	2,02
Sprememba pogostnosti BM na teden		
12. teden*	3,70	2,42
24. teden*	3,77	2,77
36. teden*	3,88	2,88
52. teden*	3,92	2,92

*nominalna p ≤ 0,0001

Učinkovitost in varnost so ocenili tudi v podskupinah preiskovancev, ki so se nezadostno odzvali na odvajalo (laxative inadequate responders - LIR) in preiskovancev, ki niso prejeli odvajala (non-LIR).

V študijah V9231 in V9232 so bolniki, ki so se na podlagi spremljajočih kartotek o zdravljenju zdravili z odvajali pred vključitvijo v študijo in ki so odvajala prenehali uporabljati v 30 dneh pred presejanjem in so poročali o OIC, veljali za LIR.

Poleg njih so bolniki, ki v 30 dneh pred presejanjem niso bili na odvajalih ali so prejeli samo rešilno odvajalo ob presejanju ali po njem, veljali za non-LIR. Število bolnikov v podskupini LIR je bilo 629 (naldemedin: 317 in placebo: 312) in v podskupini non-LIR 451 (naldemedin: 223 in placebo: 228) v združenih študijah V9231 in V9232. Vsi preiskovanci v študiji so v določenem trenutku v preteklosti jemali odvajala za zdravljenje OIC pred vstopom v preskušanje V9231 oziroma V9232.

V podskupini LIR so ugotovili večji delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravilo, pri naldemedinu (46,4 %) v primerjavi s placebom (30,2 %), razlika med skupinama (16,2 %) je bila statistično značilna ($p < 0,0001$).

V podskupini non-LIR so v skladu z rezultati v skupini LIR ugotovili večji delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravilo, pri naldemedinu (54,3 %) v primerjavi s placebom (38,9 %), razlika med skupinama (15,6 %) je bila statistično značilna ($p=0,0009$).

V študiji V9235 so dolgoročni podatki glede učinkovitosti, opredeljeni kot sprememba pogostnosti BM od izhodišča do 52. tedna, ocenjeni kot sekundarni opazovani dogodek, pokazali, da se je pri bolnikih v skupini z naldemedinom izboljšala pogostnost BM v primerjavi z bolniki v skupini s placebom tako v podskupini LIR (3,10 proti 1,90; $p=0,0210$) kot v podskupini non-LIR (4,26 proti 3,39, $p=0,1349$).

Klinične študije pri bolnikih z rakom in OIC

Varnost in učinkovitost naldemedina so ovrednotili tudi v 2 randomiziranih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih študijah (V9222 in V9236) pri bolnikih z rakom in OIC.

Preiskovanci so morali biti zdravljeni z opiodi ≥ 14 dni pred presejanjem in so morali prejemati stabilen odmerek. Študije so vključevale 2-tedensko obdobje presejanja, 2-tedensko obdobje zdravljenja in 4-tedensko obdobje kontroliranja po zdravljenju. Bolniki, ki so ob presejalnem pregledu prejeli zdravljenje z odvajali, so morali nadaljevati s stabilnim odmerkom do konca obdobja zdravljenja. Bolniki so smeli prejemati reševalno/-a odvajalo/-a po potrebi ne glede na to, ali so v izhodišču prejeli stabilno shemo z odvajali (razen prvih 24 ur po začetku obdobja zdravljenja).

V študijah V9222 in V9236 so OIC potrdili v 2-tedenskem uvajalnem obdobjem, opredeljeno pa je bilo kot ≤ 5 SBM v 14 zaporednih dneh pred randomizacijo in ≥ 1 od naslednjih črevesnih simptomov pri ≥ 25 % vseh BM ne glede na uporabo rešilnih odvajal: prisotnost napenjanja med iztrebljanjem, občutek nepopolne izraznitve, odvajanje trdega blata ali majhnih kroglic.

V študijah V9222 in V9236 je bila povprečna starost preiskovancev 64,3 leta; 51,8 % jih je bilo starih 65 let ali več; 39,4 % jih je bilo žensk in 97,1 % jih je bilo Japoncev.

Bolnikom z rakom in OIC so 2 tedna dajali naldemedin 200 mikrogramov ali placebo. Primarni opazovani dogodek v študiji V9236 in sekundarni opazovani dogodek, brez prilagoditve za večkratnost, v študiji V9222 je bil delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje z ozirom na SBM med 2-tedenskim obdobjem zdravljenja. Bolnik, ki se je odzval na zdravljenje, je bil opredeljen kot bolnik s pogostnostjo ≥ 3 SBM na teden in zvečanjem od izhodišča ≥ 1 SBM na teden med 2-tedenskim obdobjem zdravljenja.

Preglednica 5. Delež bolnikov z rakom in OIC, ki so se odzvali na zdravljenje z ozirom na SBM med 2-tedenskim obdobjem zdravljenja (študiji V9222 in V9236)

	V9222			V9236		
	naldemedin (N=58)	placebo (N=56)	razlika zaradi zdravljenja [95 % IZ]	naldemedin (N=97)	placebo (N=96)	razlika zaradi zdravljenja [95 % IZ]
bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, 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 %]
vrednost p*			< 0,0001			< 0,0001

*Statistično značilno: vrednosti p na podlagi testa hi kvadrat.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rizmoic za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje z opiodi povzročene zaprtja (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Naldemedin po absorpciji na tešče doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po približno 0,75 ure. Absolutne biološke uporabnosti naldemedina niso ugotovili. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost naldemedina v mejah od 20 % do 56 %.

Hrana nima klinično pomembnega učinka. Najvišja koncentracija v plazmi se je znižala za 35 %, čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi pa se je podaljšal z 0,75 ure na tešče na 2,5 ure po obroku, površine pod krivuljo plazemska koncentracija-čas pa obrok hrane ni pomembno spremenil. Na podlagi teh podatkov se naldemedin lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Naldemedin se v veliki meri veže na plazemske beljakovine, pretežno na človeški serumski albumin in v manjši meri na α 1-kisli-glikoprotein in γ -globulin, s povprečnim razmerjem vezave beljakovin pri ljudeh 93,2 %. Navidezni volumen porazdelitve je približno 155 litrov.

Biotransformacija

Naldemedin se pretežno presnavlja s CYP3A v nor-naldemedin, prispevek UGT1A3, s katerim se presnavlja v naldemedin 3-G, je manj pomemben.

Po peroralnem dajanju s [¹⁴C] označenega naldemedina je bil primarni presnovek v plazmi nor-naldemedin, z relativno izpostavljenostjo približno 9 do 13 % izpostavljenosti naldemedinu. Naldemedin 3-G je bil manj pomemben presnovek v plazmi, z relativno izpostavljenostjo manj kot 3 % izpostavljenosti naldemedinu.

Naldemedin se v prebavilih tudi cepi v benzamidin in naldemedin karboksilno kislino.

V študijah *in vitro* v klinično pomembnih koncentracijah naldemedin ni inhibiral pomembnejših encimov CYP (vključno z izocimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A in CYP4A11) in ni inhibitor prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K in BSEP). Naldemedin ni povzročil pomembne indukcije izocimov CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ne pričakujemo, da bo zdravljenje z naldemedinom spremenilo farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati teh encimov in prenašalcev.

Izločanje

Navidezni končni razpolovni čas eliminacije naldemedina je približno 11 ur, navidezni celotni očistek (CL/F) naldemedina pa 8,4 l/h. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega naldemedina se je 57,3 % oziroma 34,8 % odmerka izločilo v urinu oziroma blatu v obliki [oksadiazol-¹⁴C]-naldemedina, 20,4 % oziroma 64,3 % odmerka pa se je izločilo v urinu oziroma blatu v obliki [karbonil-¹⁴C]-naldemedina. Približno 20 % odmerka naldemedina se je izločilo nespremenjenega v urinu.

Linearnost/nelinearnost

Najvišja koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo plazemska koncentracija-čas sta se v razponu odmerkov od 0,1 do 100 mg zvečali na skoraj sorazmerno odmerku. Po dajanju večkratnih odmerkov enkrat na dan na tešče 10 dni so ugotovili rahlo (1 do 1,3-kratno) kopičenje, kar zadeva najvišjo plazemsko koncentracijo in površino pod krivuljo plazemska koncentracija-čas.

Farmakokinetika v podskupinah

Starost, spol, telesna masa in rasa

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz kliničnih študij z naldemedinom ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti, spola, telesne mase ali rase na farmakokinetiko naldemedina.

Farmakokinetike naldemedina v pediatrični populaciji niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Proučevali so farmakokinetiko naldemedina po dajanju enkratnega 200-miligramskega odmerka naldemedina pri preiskovancih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali z boleznijo ledvic v končnem stadiju (end-stage renal disease - ESRD), pri kateri je bila potrebna hemodializa, in jo primerjali z zdravimi preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic.

Farmakokinetika naldemedina pri preiskovancih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic, preiskovancih z ESRD, pri kateri je bila potrebna hemodializa, in zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic je bila podobna.

Plazemske koncentracije naldemedina pri preiskovancih z ESRD, pri kateri je bila potrebna hemodializa, so bile podobne, če so dajali naldemedin bodisi pred hemodializo bodisi po njej, kar kaže na to, da se naldemedin ne odstranjuje iz krvi s hemodializo.

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko enkratnega 200-mikrogramskega odmerka naldemedina so proučevali pri preiskovancih z blago (razred A po Child-Pughu) in zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter in ju primerjali z zdravimi preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Farmakokinetika naldemedina pri preiskovancih z blago ali zmerno okvaro jeter in pri zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter je bila podobna. Učinka hude okvare jeter (razred C po Child-Pughu) na farmakokinetiko naldemedina niso ovrednotili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so ugotovili podaljšanje faze diestrusa pri 10 mg/kg/dan in večjih odmerkih, ne pa pri odmerku 1 mg/kg/dan (12-krat večja izpostavljenost [AUC_{0-24hr}] kot pri ljudeh po peroralnem odmerku 200 mikrogramov). Menijo, da vpliv na estrusni cikel pri predlaganem terapevtskem odmerku ni klinično pomemben. Neželenih učinkov na plodnost in reproduktivno uspešnost samcev in samic pri odmerkih do 1000 mg/kg/dan (več kot 16.000-krat večja izpostavljenost [AUC_{0-24hr}] kot pri ljudeh po peroralnem odmerku 200 mikrogramov) niso ugotovili.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je ena samica poginila pri kotitvi ob odmerku 1.000 mg/kg/dan. Opazili so tudi slabo dojenje, zmanjšan prirast telesne mase in zmanjšano uživanje hrane pri odmerkih 30 in 1.000 mg/kg/dan. Pri mladičih so opazili zmanjšanje indeksa preživetja 4. dne po skotitvi pri odmerkih 30 in 1.000 mg/kg/dan ter manjšo telesno maso in zapoznelo razvijanje uhlja pri odmerku 1.000 mg/kg/dan. Neželenih učinkov na prenatalni in postnatalni razvoj pri odmerku 1 mg/kg/dan (12-krat večja izpostavljenost [AUC_{0-24hr}] kot pri ljudeh po peroralnem odmerku 200 mikrogramov) ni bilo.

Pri brejih podganah so ugotovili prehajanje radioaktivnosti, ki je izvirala iz [karbonil-¹⁴C]-naldemedina, skozi posteljico. Radioaktivnost, ki je izvirala iz [karbonil-¹⁴C]-naldemedina, se je pri doječih podganah izločala v mleko.

V študijah juvenilne toksičnosti pri podganah pri enakih ravneh odmerkov je bila izpostavljenost pri juvenilnih živalih (PND 10) v primerjavi z odraslimi živalmi zvečana (za 2,3 do 7,4-krat). Na novo so opazili histopatološke spremembe pri vseh odmerkih, preskušeni pri podganjih samicah, v jajčnikih (terciarni folikli/lutealne ciste), poleg nerednih estrusnih ciklov, hiperplazije mlečnih žlez in vaginalne mucifikacije, ki so jih že ugotovili pri odraslih živalih (najmanjši preskušeni odmerek je ustrezal presežku izpostavljenosti pri ljudeh za 6-krat ali več, odvisno od starosti mladičev). Ugotovili so tudi tri dni zgodnejše vaginalno odprtje, ki kaže na zgodnji nastop spolne zrelosti, a le pri velikih izpostavljenostih, za katere so smatrali, da dovolj presegajo največjo človeško izpostavljenost pri peroralnem odmerku 200 mikrogramov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol

premreženi natrijev karmelozat

magnezijev stearat

Filmska obloga tablete

hipromeloza

smukec

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija, ki vsebuje 7,10 ali 14 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranja po 7, 10, 28,30, 84 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1291/001
EU/1/18/1291/002
EU/1/18/1291/003
EU/1/18/1291/004
EU/1/18/1291/005
EU/1/18/1291/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. februar 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rizmoic 200 mikrogramov filmsko obložene tablete
naldemedin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mikrogramov naldemedina (v obliki tosilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 filmsko obloženih tablet
10 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1291/001 7 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1291/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1291/003 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1291/004 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1291/005 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1291/006 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rizmoic

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Rizmoic 200 mikrogramov filmsko obložene tablete
naldemedin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shionogi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rizmoic 200 mikrogramov filmsko obložene tablete naldemedin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rizmoic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rizmoic
3. Kako jemati zdravilo Rizmoic
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rizmoic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rizmoic in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rizmoic vsebuje učinkovino naldemedin.

To je zdravilo, ki se uporablja pri odraslih za zdravljenje zaprtja, ki ga povzročajo zdravila proti bolečinam, ki se imenujejo opioidi (npr. morfin, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein, hidromorfon, metadon).

Opioidno zdravilo proti bolečinam, ki ga jemljete, lahko povzroči naslednje simptome:

- zmanjšanje pogostosti iztrebljanja blata;
- trdo blato;
- bolečine v trebuhu;
- bolečino v danki med iztrebljanjem trdega blata;
- po iztrebljanju blata imate občutek, da črevo še vedno ni prazno.

Zdravilo Rizmoic lahko uporabljamo pri bolnikih, ki uporabljajo opioidno zdravilo proti bolečinam zaradi raka ali dolgotrajnim bolečinam drugega izvora, potem ko so se predhodno zdravili z odvajalom

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rizmoic

Ne jemljite zdravila Rizmoic:

- če ste alergični na naldemedin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate zaporo ali perforacijo črevesja ali če je pri vas veliko tveganje, da pride do zapore črevesja, ker zapora lahko povzroči nastanek luknje v črevesni steni.

Ne jemljite tega zdravila, če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Rizmoic.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rizmoic se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate kako bolezen, ki bi lahko prizadela črevesno steno, na primer:
 - želodčno razjedo (ulkus);
 - zvečano debelo črevo zaradi bolezni, ki se imenuje Ogilviejev sindrom;
 - divertikulitis (bolezen, pri kateri je črevo vneto);
 - raka črevesa ali peritoneja (potrebušnice). Peritonej prekriva predel črevesa v trebušni votlini;
 - bolezen, ki povzroča hudo vnetje prebavnega trakta, na primer Crohnovo bolezen;
- če imate raka možganov ali centralnega živčevja, multiplo sklerozo ali Alzheimerjevo bolezen. Če imate katero od teh bolezni in se pri vas razvijejo simptomi odtegnitve opioidov (glejte poglavje 4) ali vam opioidno zdravilo ne obvladuje več bolečine, se takoj posvetujte z zdravnikom;
- če ste v zadnjih 3 mesecih doživeli srčni infarkt ali če imate druge hude težave s srcem, ki povzročajo vsakodnevne simptome;
- če imate hudo bolezen jeter, na primer alkoholno bolezen jeter, virusno okužbo jeter ali zmanjšano delovanje jeter;
- če jemljete nekatera zdravila, na primer itraconazol, za zdravljenje glivičnih okužb, ali antibiotik, ki se imenuje rifampicin, za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb. Glejte 'Druga zdravila in zdravilo Rizmoic'.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas ali če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Rizmoic posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med jemanjem zdravila Rizmoic se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če se razvije **huda, dolgotrajna ali naraščajoča bolečina v trebuhu**, ker bi to lahko bil simptom nastajanja luknje v črevesni steni, ki je lahko življenje ogrožujoča. Takoj se posvetujte z zdravnikom in prenehajte jemati zdravilo Rizmoic;
- če imate **simptome sindroma odtegnitve opioidov** (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki), ki se lahko razvijejo v času od nekaj minut do več dni po jemanju zdravila, kakršno je zdravilo Rizmoic. Prenehajte jemati zdravilo Rizmoic in se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas razvijejo simptomi odtegnitve opioidov;
- če imate **hudo drisko ali bolečine v trebuhu**, povejte zdravniku, da vas bo zdravnik lahko spremljal in po potrebi zdravil z rehidracijo in ustreznimi zdravili.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za otroke ali mladostnike, mlajše od 18 let, ker učinki zdravila pri otrocih in mladostnikih niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Rizmoic

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- rifampicin, klaritromicin ali telitromicin (antibiotiki),
- itraconazol ali ketokonazol (zdravila za zdravljenje glivičnih okužb),
- ritonavir, indinavir ali sakvinavir (zdravila za okužbo s HIV),
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (zdravila za zdravljenje epilepsije),
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji.

Uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Rizmoic lahko vpliva na način delovanja naldemedina ali zveča tveganje za pojav njegovih neželenih učinkov.

Zdravilo Rizmoic skupaj s pijačo

Ne pijte velikih količin soka grenivke tačas ko jemljete zdravilo Rizmoic.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Učinki zdravila pri nosečnicah niso znani. Zdravnik vam bo svetoval, ali lahko jemljete zdravilo Rizmoic, če ste noseči.

Med zdravljenjem z zdravilom Rizmoic ne dojite, ker ni znano, ali naldemedin prehaja v materino mleko. Če že dojite, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Rizmoic ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Rizmoic vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Rizmoic

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek je ena 200-mikrogramska tableta enkrat na dan.
- Zdravilo Rizmoic lahko jemljete z odvajali ali brez njih.
- Zdravilo Rizmoic lahko jemljete ob katerem koli času dneva, bodisi s hrano ali med obroki. Ko pa zdravilo začnete jemati, ga jemljite vsak dan ob približno istem času.
- Preden začnete jemati zdravilo Rizmoic, ni treba spreminjati odmerka opioidnega zdravila.

Če ste prenehali jemati opioidno zdravilo

Ko prenehate jemati opioidno zdravilo, prenehajte jemati tudi zdravilo Rizmoic.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rizmoic, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rizmoic, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Spremljali vas bodo glede simptomov odtegnitve opioidov (glejte poglavje 2, pod 'Opozorila in previdnostni ukrepi', in poglavje 4).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rizmoic

Če ste pozabili vzeti tableto zdravila Rizmoic, jo vzemite takoj, ko se spomnite.

Če pa je do vašega naslednjega odmerka manj kot 12 ur, preskočite izpuščen odmerek in počakajte do takrat, ko bo čas za naslednjo tableto.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rizmoic

Če prenehate jemati zdravilo Rizmoic, opioidno zdravilo pa jemljete še naprej, se lahko zaprtje ponovi. Če prenehate jemati zdravilo Rizmoic, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Rizmoic in se obrnite na zdravnika, če dobite istega dne kombinacijo 3 ali več od naslednjih simptomov odtegnitve opioidov:

- občutek potrtosti,
- navzea (občutek slabosti) in bruhanje,
- boleče mišice,
- solzenje ali izcedek iz nosu,
- razširjene zenice,
- dlačice na koži se postavijo pokonci,
- znojenje,
- driska,
- zehanje,
- zvišana telesna temperatura,
- nespečnost.

Pri jemanju tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Če se zdravite z opioidnim zdravilom zaradi kronične nerakaste bolečine.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- Če se pri vas pojavi resna alergijska reakcija, prenehajte jemati zdravilo Rizmoic in nemudoma pojdite k zdravniku ali v bolnišnico. Resne alergijske reakcije vključujejo: otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic ali žrela, ki lahko oteži požiranje ali dihanje, srbenje kože in koprivnica.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska,
- bolečina v trebuhu,
- navzea (občutek slabosti),
- bruhanje.

Če se zdravite z opioidnim zdravilom zaradi raka.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska.

Pogosti:

- bolečina v trebuhu.

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- gastrointestinalna perforacija (v črevesni steni nastane luknja).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rizmoic

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnih oмотih poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite tablet pred svetlobo in vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rizmoic

- Ena tableta vsebuje 200 mikrogramov naldemedina (v obliki tosilata).
- Druge sestavine zdravila so:
Sredica tablete: manitol, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2 pod 'Zdravilo Rizmoic vsebuje natrij') in magnezijev stearat.
Filmska obloga: hipromeloza, smukec in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rizmoic in vsebina pakiranja

Zdravilo Rizmoic je okrogla rumena filmsko obložena tableta s premerom približno 6,5 mm z vtisnjanim napisom '222' in logotipom družbe Shionogi na eni strani in '0.2' na drugi strani.

Zdravilo je na voljo v aluminijastih pretisnih oмотih, ki vsebujejo po 7 ali 14 tablet.

Velikosti pakiranja po 7, 28 ali 84 tablet.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

Izdelovalec

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS,
LT, LU, LV, MT, NO, PT, RO, SE, SI, SK**

Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ:
+31204917439
contact@shionogi.eu

ES

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

DE

Hexal AG
Tel: +49 (0)80249080
service@hexal.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**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.