

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rizmoic 200 mikrogramma pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' naldemedine hija ta' 200 mikrogramma (pillola waħda) kuljum. Rizmoic jista' jintuża ma' jew mingħajr lassattiv(i). Jista' jittiehed fi kwalunkwe ħin tal-ġum iżda hu rakkomandat li jittiehed fl-istess ħin kuljum.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

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

Indeboliment renali

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

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

Indeboliment epatiku

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Perforazzjoni gastrointestinali

Każijiet ta' perforazzjoni gastrointestinali ġew irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8), li kienu jinkludu każijiet fatali, meta naldemedine intuża f'pazjenti b'riskju akbar ta' perforazzjonijiet gastrointestinali (GI), (eż. marda divertikulari u tumuri malinni sottostanti tal-passaġġ gastrointestinali jew metastasi peritoneali).

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

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali

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

Sindromu ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-opjojdi

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

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

globali ta' naldemedine għandu jiġi kkunsidrat f'dawn il-pazjenti b'monitoraġġ mill-qrib għal sintomi kkawżati meta wiehed jiegħaf jieh l-opjojdi.

Pazjenti b'kundizzjonijiet kardjovaskulari

Naldemedine ma kienx studjat fil-programm ta' provi kliniċi f'pazjenti li kellhom storja medika riċenti ta' infart mijokardijaku, puplesija jew attakk iskemiku temporanju fi żmien 3 xhur mill-iscreening. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati klinikament meta jiehdu Rizmoic. Studju dwar il-QTc imwettaq permezz ta' naldemedine fuq voluntiera b'saħħithom ma wera l-ebda titwil tal-intervall tal-QT. Pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' mard kardjovaskulari ma kinux esklużi mill-programm ta' provi kliniċi b'naldemedine, b'BMI ta' $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, u storja medika ta' ipertensjoni u/jew dislipidemija bħala l-fatturi ta' riskju l-aktar komuni rappurtati.

Indeboliment sever renali

Minhabba esperjenza terapewtika limitata f'pazjenti b'indeboliment sever renali, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati klinikament meta tinbeda t-terapija b'naldemedine (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment sever epatiku

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

Prodotti mediċinali opjojdi kontra l-uġiġħ

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti ttrattati bi prodott(i) mediċinali opjojdi kontra l-uġiġħ f'dożi ta' kuljum ta' aktar mill-ekwivalenti ta' 400 mg ta' morfina. M'hemmx esperjenza f'pazjenti ttrattati għal stitikezza ikkaġunata minn mu-agonists opjojdi parzjali (eż. buprenorphine). Għandu jkun hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu ttrattati.

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

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

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

Sodium

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

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

Effetti ta' prodotti mediċinali ohrajn fuq naldemedine

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

Interazzjonijiet ma' inibituri ta' CYP3A

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

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

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

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

Interazzjoni ma' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A

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

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

Interazzjoni ma' inibituri qawwija ta' P-gp

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk naldemedine/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* disponibbli fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' naldemedine fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

F'doži terapewtiċi, il-maġġoranza tal-opjojdi (eż. morfina, meperidine, methadone) jiġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti minimi. Hemm il-possibbiltà teoretika li naldemedine jipprovoka sintomi meta wiehed jiegħ jiegħu l-opjojdi f'tarbija tat-twelid li tkun qed titredda', li ommha tkun qed tiehu agonista tar-riċettur tal-opjojdi.

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

Naldemedine m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux Maghruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Ugħigh addominali ^a		Perforazzjoni gastrointestinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			Sindromu ta' meta wiehed jiegħaf jiegħu l-opjojdi	

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindromu ta' meta wiehed jiegħaf jiegħu l-opjojdi

Is-sintomi possibbli ta' meta wiehed jiegħaf jiegħu l-opjojdi definiti bħala mill-inqas tliet reazzjonijiet avversi potenzjalment relatati mas-sintomi kkawżati meta wiehed jiegħaf jiegħu l-opjojdi li seħħew fl-istess jum u li ma kinux esklussivament relatati mas-sistema gastrointestinali, seħħew f'0.8% (9/1 163) tal-pazjenti b'ugħigh kroniku mhux ġej mill-kanċer u b'OIC li jiegħdu naldemedine meta mqabbla ma' 0.2% (2/1 165) tal-pazjenti li jiegħdu l-plaċebo minkejja trattament ta' manteniment tal-opjojdi, u 0.6% (1/155) ta' pazjenti b'kanċer u b'OIC li kienu qed jiegħdu naldemedine 200 mikrogramma meta mqabbel ma' 0% (0/152) tal-pazjenti li kienu qed jiegħdu l-plaċebo. Is-sintomi kienu jinkludu, imma ma kinux limitati għal, iperidrożi, tertir, żieda fil-lakrimazzjoni, ħmura tal-wieċ/ħmura tal-wieċ bil-fwawar, deni, għatis, thoss il-bard, ugħigh addominali, dijarea, dardir, rimettar, artralgija, mijaġija, u takikardija (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi gastro-intestinali

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Voluntiera b'saħħithom

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

Pazjenti b'OIC

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

Immaniġġjar

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Naldemedine huwa antagonist tal-opjojdi li jehel fuq ir-riċetturi tal-opjojdi mu, delta u kappa. Naldemedine jiffunzjona bħala antagonist tar-riċetturi tal-opjojdi mu li jaġixxi b'mod periferali fit-tessuti bħall-passaġġ gastrointestinali, u b'hekk jonqsu l-effetti tal-istitikezza minħabba l-opjojdi mingħajr ma jreġġgħu lura l-effetti tal-opjojdi permezz tas-sistema nervuża ċentrali (CNS). Naldemedine huwa derivattiv ta' naltrexone li miegħu żdiedet side chain li żżid il-piż molekulari u l-erja tas-superfiċje polari, u b'hekk inaqqas l-abbiltà tiegħu li jaqsam il-barriera demm-moħħ (BBB, blood-brain barrier); il-penetrazzjoni ta' naldemedine fis-CNS hija mistennija li tkun negligibbli fid-doża rakkomandata. Barra minn hekk, naldemedine huwa substrat tat-trasportatur effluss ta' P-glikoproteina (P-gp), li jista' wkoll ikun involut fit-tnaqqis tal-penetrazzjoni ta' naldemedine fis-CNS. Abbażi ta' dan, naldemedine huwa mistenni li jeżerċita l-effetti tiegħu kontra l-istitikezza fuq l-opjojdi mingħajr ma jreġġa' lura l-effetti analġeżiċi tagħhom permezz tas-CNS.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kien hemm 4 punti aħħarin sekondarji fi studji V9231 u V9232 (ara Tabella 3).

Tabella 3. Riżultati kliniċi għal Studji V9231 u V9232

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

CI = *Confidence Interval* - Intervall ta' Kunfidenza

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

** p < 0.0001

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

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

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

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

*p nominali ≤ 0.0001

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fl-istudji V9222 u V936, OIC kien ikkonfermat permezz ta' perjodu *run-in* ta' ġimagħtejn u kien definit bħala ≤ 5 SBMs matul l-14-il jum konsekuttiv qabel l-għażla każwali u ≥ 1 tas-sintomi tal-imsaren li ġejjin f' $\geq 25\%$ tal-BMs kollha irrispettivament mill-użu ta' lassattivi *rescue*: preżenza ta' tqanżiħ waqt l-ippurgar, sensazzjoni ta' tbatil mhux komplut, passagg ta' ippurgar iebes jew f'għamla ta' pritkuni (pellets).

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

Naldemedine 200 mikrogramma jew placebo ngħataw għal ġimagħtejn lil pazjenti b'kanċer u b'OIC. Il-punt aħħari primarju għal studju V9236 u l-punt aħħari sekondarju, mingħajr aġġustament għall-multiplicità, għal studju V9222 kienu l-proporzjon tal-pazjenti b'SBM li kellhom rispons matul it-trattament ta' perjodu ta' ġimagħtejn. Pazjent li wieġeb kien definit bħala pazjent bi frekwenza ta' ≥ 3 SBMs fil-ġimġha u zieda mil-linja bażi ta' ≥ 1 SBM kull ġimġha matul it-trattament ta' perjodu ta' ġimagħtejn.

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

	V9222			V9236		
	Naldemedine (N = 58)	Placebo (N = 56)	Differenza fit- Trattament [95% CI]	Naldemedine (N = 97)	Placebo (N = 96)	Differenza fit- Trattament [95% CI]
Pazjenti li kellhom rispons, n (%)	45 (77.6%)	21 (37.5%)	40.1% [23.5%, 56.7%]	69 (71.1%)	33 (34.4%)	36.8% [23.7%, 49.9%]
valur* p			< 0.0001			< 0.0001

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Wara l-ġhotti orali ta' naldemedine ittikkettat b'[14C], il-metabolit primarju fil-plażma kien nor-naldemedine, b'esponiment relattiv meta mqabbel ma' naldemedine ta' madwar 9 sa 13%. Naldemedine 3-G kien metabolit minuri fil-plażma, b'esponiment relattiv għal naldemedine ta' inqas minn 3%.

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

Fi studji *in vitro* f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, naldemedine ma kienx jinibixxi l-enzimi CYP maġġuri (li jinkludu isozimi ta' CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, jew CYP4A11) u mhuwiex inibitur tat-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K jew BSEP). Naldemedine

ma kkawżax induzzjoni sinifikanti ta' isozimi CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Għalhekk, it-trattament b' naldemedine mhux mistenni li jibdel il-farmakokinetika ta' mediċini li jingħataw flimkien li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi u trasportaturi.

Eliminazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Farmakokinetika fis-sottopopolazzjonijiet

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

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

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

Indeboliment renali

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

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

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

Indeboliment epatiku

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose
Talc
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Frar, 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 3 ta' Novembru, 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-twegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rizmoic 200 mikrogramma pilloli miksija b'rita
naldemedine

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita
10 pilloli miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pilloli miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
100 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rizmoic

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rizmoic 200 mikrogramma pilloli
naldemedine

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

Shionogi

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rizmoic 200 mikrogramma pilloli miksija b'rita naldemedine

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Rizmoic u għalxiex jintuża

Rizmoic fih is-sustanza attiva naldemedine.

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

Il-medicina għall-uġiġħ tal-opjojdi tiegħek tista' tikkawża s-sintomi li ġejjin:

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rizmoic

Tiħux Rizmoic

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

Tużax din il-medicina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Rizmoic.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek **qabel tiehu** Rizmoic:

- jekk inti tbat minn marda li tista' taffettwa l-ħajt tal-musrana tiegħek, bħal:
 - ulċera fl-istonku;
 - kolon imkabbar minħabba kundizzjoni magħrufa bħala s-sindromu ta' Ogilvie;
 - divertikulite (marda fejn il-musrana tiegħek tkun infjammata);
 - kanċer tal-musrana jew tal-peritonju. Il-peritonju huwa l-inforra taż-żona tal-musrana tiegħek.
 - marda li tikkawża infjammazzjoni severa tal-passaġġ diġestiv bħal l-marda ta' Crohn.
- jekk għandek kanċer tal-moħħ jew tas-sistema nervuża ċentrali, sklerozi multipla jew il-marda ta' Alzheimer. Jekk inti jkollok dawn il-kundizzjonijiet u jibda jkollok is-sintomi ta' meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli) jew jekk il-medicina ta' opjojdi tiegħek m'għadiex tikkontrolla l-uġiġh tiegħek, ikkuntattja it-tabib tiegħek minnufih.
- jekk inti kellek attakk tal-qalb, puplesija jew attakk iskemiku temporanju f' dawn l-aħħar 3 xhur. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja jekk inti tiehu Rizmoic.
- jekk għandek mard serju tal-fwied bħal mard tal-fwied minħabba l-alkohol, infezzjoni virali tal-fwied jew funzjoni indebolita tal-fwied. Rizmoic m'għandux jintuża f' dawn il-pazjenti.
- jekk qed tiehu ċertu medicini bħal itraconazole biex tikkura infezzjonijiet fungali, jew antibijotiku msejjah rifampicin li jikkura t-tuberkulozi u infezzjonijiet oħra. Ara 'Medicini oħra u Rizmoic'.

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

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament **waqt li tiehu** Rizmoic:

- jekk inti tiżviluppa wġiġh **sever, li jibqa' jew li jmur għall-agħar fl-istonku**, għax dan jista' jkun sintomu ta' li qed tiżviluppa toqba fil-ħajt tal-musrana tiegħek u jista' jkun ta' periklu għall-ħajja. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf milli tiehu Rizmoic.
- jekk inti tbat minn **sintomi kkawżati meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi** (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli) li jistgħu jiżviluppaw fi ftit minuti sa diversi jiem wara li tiehu medicina bħal Rizmoic. Tibqax tiehu Rizmoic u kkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sintomi ta' meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi.
- jekk għandek **dijarea severa jew uġiġh fl-istonku**, għid lit-tabib tiegħek, sabiex t-tabib ikun jista' jimmonitorja u jikkura permezz ta' idratazzjoni mill-ġdid u medicini xierqa jekk meħtieġ.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex għat-tfal jew l-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena għax l-effetti ta' din il-medicina fit-tfal u l-adolesxenti mhumiex magħrufa.

Medicini oħra u Rizmoic

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- Rifampicin, clarithromycin jew telithromycin (antibijotiċi)
- Itraconazole jew ketoconazole (medicini li jikkura l-infezzjonijiet fungali)
- Ritonavir, indinavir jew saquinavir (medicini għall-infezzjoni tal-HIV)
- Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital (medicini biex jikkura l-epilessija).
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), (prodott medicinali erbali użat għad-depressjoni)
- Cyclosporine, medicina użata f' pazjenti li kellhom trapjant ta' organu jew li tintuża għat-trattament ta' artrite reumatika

Bl-użu ta' dawn il-medicini ma' Rizmoic, jista' jkun affettwat il-mod ta' kif jahdem naldemedine jew jizdied l-effetti sekondarji.

Rizmoic ma' xorb

M'ghandekx tixrob ammonti kbar ta' meraq tal-grejpfrut waqt li tiehu Rizmoic. Jekk tagħmel hekk, jista' jkollok wisq naldemedine fid-demm tiegħek u jista' jkollok aktar effetti sekondarji (l-effetti sekondarji possibbli huma elenkati f' sezzjoni 4).

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. L-effetti ta' din il-medicina fuq in-nisa tqal mhumiex maghrufa. L-użu ta' Rizmoic matul it-tqala jista' jikkawża sintomi kkawżati meta wiehed jieqaf jiehu l-opjojdi fit-tarbija (ara sezzjoni 4). It-tabib tiegħek se jagħtik parir jekk inti tistax tuża Rizmoic jekk inti tqila.

M'ghandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu Rizmoic ghax mhux maghruf jekk naldemedine jghaddix fil-ħalib tas-sider. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk inti diġà qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Rizmoic fih sodium

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

3. Kif ghandek tiehu Rizmoic

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

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

Jekk tieqaf tiehu l-medicina tal-opjojdi tiegħek

It-tabib tiegħek se jagħtik parir li għandek tieqaf tiehu Rizmoic meta inti tieqaf tiehu l-medicina tal-opjojdi tiegħek. Jekk jogħġbok fittex parir mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel ma twaqqaf it-trattament b'Rizmoic, biex tevita li s-sintomi tiegħek imorru għall-agħar.

Jekk tiehu Rizmoic aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Rizmoic

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

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

M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Rizmoic

Li twaqqaf Rizmoic waqt li tkompli tiehu l-medicina tal-opjojdi tiegħek, jista' jikkawża li l-istitkezza terġa' tiġi lura. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk tiegħaf tiehu Rizmoic.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effett sekondarju l-aktar serju li deher f'pazjenti li qed jirċievu Rizmoic kien sintomi ta' meta wiehed jiegħaf jiehu l-opjojdi. Dan l-effett sekondarju mhuwiex komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna).

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

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

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

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

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

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

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

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

rimettar

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

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

- dijarea

Komuni:

- uġiġh fl-istonku

Jekk qed tiġi ttrattat b'medicina tal-opjojdi għall-kanċer jew uġiġh kroniku mhux tal-kanċer.

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-

effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Rizmoic

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rizmoic

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

Kif jidher Rizmoic u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

AT, BG, CY, CZ, EE, IE, EL, HR, HU, IE, IS, LT, LV, MT, PT, RO, 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

DK

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

infodk@viatis.com

NO

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Medinfo.norge@viatis.com

NL

Mylan Healthcare B.V.

Tel: +31 (0)20 426 33 00

Medical.nl@viatis.com

DE

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

IT

Shionogi Srl

Tel: +39 06 94 805 118

contattaci@rizmoic.it

FR

Viatis Santé

Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

medinfo.france@viatis.com

SE

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

info.sweden@viatis.com

FI

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

infofi@viatis.com

BE & LU

Viatis

Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00

info.be@viatis.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

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