

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rizmoic 200 mikrogramov filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mikrogramov naldemedínu (ako tosylát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Okrúhla, žltá tableta s priemerom približne 6,5 mm, s vyrazeným označením „222“ a logom Shionogi na jednej strane a „0,2“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rizmoic je indikovaný na liečbu opioidmi indukovanej obstipácie (*opioid-induced constipation*, OIC) u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení niektorým laxatívom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka naldemedínu je 200 mikrogramov (jedna tableta) denne.

Rizmoic sa môže používať s laxatívom (laxatívami) alebo bez laxatíva (laxatív).

Môže sa užívať kedykoľvek počas dňa, ale odporúča sa užívať ho v rovnakom čase každý deň.

Nevyžaduje sa zmena dávkovacieho režimu analgetík pred začatím podávania Rizmoicu.

Ak sa ukončí liečba opioidným analgetikom, musí sa ukončiť aj podávanie Rizmoicu.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Kvôli obmedzeným terapeutickým skúsenostiam u pacientov vo veku 75 rokov a starších, sa má liečba naldemedínom v tejto vekovej skupine začať s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Kvôli obmedzeným terapeutickým skúsenostiam majú byť pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek pri začatí liečby klinicky sledovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatriká populácia

Bezpečnosť a účinnosť naldemedínu u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Rizmoic sa má užívať raz denne, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s preukázanou alebo suspektnou gastrointestinálnou obštrukciou alebo perforáciou alebo pacienti so zvýšeným rizikom opakujúcej sa obštrukcie z dôvodu potenciálneho rizika gastrointestinálnej perforácie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gastrointestinálna perforácia

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady gastrointestinálnej perforácie (pozri časť 4.8), vrátane fatálnych prípadov, kedy bol naldemedín použitý u pacientov so zvýšeným rizikom gastrointestinálnej perforácie (napr. divertikulárnou chorobou a základnými malignitami gastrointestinálneho traktu alebo peritoneálnymi metastázami).

Naldemedín sa nesmie používať u pacientov s diagnostikovanými alebo suspektnými gastrointestinálnymi obštrukciami alebo u pacientov so zvýšeným rizikom rekurentnej obštrukcie, z dôvodu možnej perforácie gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.3). U pacientov s akýmkoľvek chorobami, ktoré by mohli viesť k narušeniu integrity steny gastrointestinálneho traktu (napr. peptickou vredovou chorobou, Ogilvieho syndrómom, malignitou gastrointestinálneho traktu, Crohnovou chorobou) sa má použitie naldemedínu zvažovať s opatnosťou. U každého pacienta sa má zohľadniť celkový pomer prínosu a rizika. Pacienti majú byť sledovaní kvôli rozvoju závažnej, pretrvávajúcej alebo zhoršujúcej sa bolesti brucha. Ak je podozrenie na obštrukciu alebo perforáciu, podávanie naldemedínu sa musí ukončiť (pozri časť 4.3).

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Pri použití Rizmoicu boli hlásené abdominálne nežiaduce reakcie (napr. bolesť brucha, vracanie a hnačka). Pacienti majú byť upozorení, aby hlásili závažné, pretrvávajúce alebo zhoršujúce sa príznaky svojmu lekárovi. V prípade závažnej hnačky alebo bolesti brucha má byť pacient sledovaný a liečený na dehydratáciu s použitím rehydratačnej a inej vhodnej liečby podľa potreby (pozri časť 4.8).

Syndróm z vysadenia opioidov

Syndróm z vysadenia opioidov je skupinou troch alebo viacerých z nasledujúcich prejavov alebo príznakov: dysforická nálada, nauzea alebo vracanie, bolesti svalov, slzenie alebo rinorea, pupilárna dilatácia alebo piloereckia alebo potenie, hnačka, zívanie, horúčka alebo nespavosť. Syndróm z vysadenia opioidov sa typicky rozvíja v priebehu niekoľkých minút až niekoľkých dní po podaní antagonistu opioidov. S ohľadom na syndróm z vysadenia opioidov je potrebná opatnosť. Pacienti majú byť upozorení, aby ukončili liečbu naldemedínom a kontaktovali svojho lekára, ak dôjde k rozvinutiu príznakov syndrómu z vysadenia opioidov. V klinickom programe naldemedínu boli hlásené prípady možného syndrómu z vysadenia opioidov (pozri časť 4.8).

U pacientov s narušenou hematoencefalickou bariérou (napr. pri primárnych mozgových malignitách, metastázach centrálného nervového systému (CNS) alebo iných zápalových stavoch, aktívnej skleróze multiplex a pokročilej Alzheimerovej chorobe) môže byť zvýšené riziko syndrómu z vysadenia

opioidov alebo zníženej analgézie. Celkový pomer prínosu a rizika naldemedínu sa má u týchto pacientov zväžiť starostlivým sledovaním príznakov z vysadenia opioidov.

Pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami

Naldemedín nebol študovaný v programe klinických štúdií u pacientov, ktorí nedávno prekonali infarkt myokardu, cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak počas 3 mesiacov pred skríningom. Títo pacienti majú byť počas užívania Rizmoicu klinicky sledovaní.

Štúdia QTc vykonaná s naldemedínom u zdravých dobrovoľníkov nepreukázala žiadne predĺženie QT intervalu. Pacienti s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení neboli vylúčení z programu klinických štúdií s naldemedínom, pričom BMI ≥ 30 kg/m² a anamnéza hypertenzie a/alebo dyslipidémie sú najčastejšie hlásenými rizikovými faktormi.

Ťažká porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na obmedzené terapeutické skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné týchto pacientov pri začatí liečby naldemedínom klinicky monitorovať (pozri časť 4.2).

Ťažká porucha funkcie pečene

Naldemedín nebol skúmaný u pacientov s ťažkou poruchou funkciou pečene. Použitie naldemedínu sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.2).

Opioidné lieky proti bolesti

S použitím u pacientov liečených opioidnými liekmi proti bolesti v denných dávkach vyšších ako je ekvivalent 400 mg morfinu, sú obmedzené skúsenosti. Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti u pacientov liečených kvôli obštipácii vyvolanej parciálnymi opioidnými agonistami μ receptorov (napr. buprenorfinom).

Pri liečbe týchto pacientov je potrebné postupovať opatrne.

Súbežné použitie so silnými inhibítormi a induktormi CYP3A

Súbežné použitie naldemedínu so silnými inhibítormi CYP3A (napr. grapefruitovým džúsom, itrakonazolom, ketokonazolom, ritonavírom, indinavírom, sakvinavírom, telitromycínom a klaritromycínom) vedie k zvýšeniu expozície naldemedínu a môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu so silnými inhibítormi CYP3A.

Súbežné použitie naldemedínu so silnými induktormi CYP3A (napr. ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), rifampicínom, karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom) vedie k zníženiu expozície naldemedínu a môže znížiť účinnosť naldemedínu. Súbežné použitie so silnými induktormi CYP3A sa neodporúča (pozri časť 4.5). Súbežné použitie naldemedínu so stredne silnými CYP3A induktormi (napr. efavirenzom) sa nestanovilo a preto sa majú používať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

Sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na naldemedín

Naldemedín sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A s určitým podielom UGT1A3 a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) (pozri časť 5.2).

Interakcie s inhibítormi CYP3A

Itrakonazol, silný inhibítor CYP3A, zvýšil expozíciu naldemedínu 2,9-násobne, čo môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich reakcií.

Súbežnému použitiu so silnými inhibítormi CYP3A, ako sú grapefruitový džús, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, indinavir, sakvinavir, telitromycín a klaritromycín, je potrebné sa vyhnúť. Ak je použitie so silnými inhibítormi CYP3A nevyhnutné, sledujte nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4). Súbežné použitie stredne silných inhibítorov CYP3A, ako je flukonazol, môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu naldemedínu. Pri použití so stredne silnými inhibítormi CYP3A, sledujte nežiaduce reakcie.

Neexistuje riziko interakcie pri súbežnom použití s miernymi inhibítormi CYP3A.

Interakcie so silnými a stredne silnými induktormi CYP3A

Rifampicín, silný induktor CYP3A, významne znížil expozíciu naldemedínu o 83 %.

Súbežné použitie silných induktorov CYP3A, ako sú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rifampín, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín, sa neodporúča. Súbežné použitie naldemedínu so stredne silnými induktormi (napr. efavirenzom) sa nestanovilo a preto sa majú pacienti sledovať (pozri časť 4.4).

Interakcie so silnými inhibítormi P-gp

Súbežné použitie inhibítorov P-gp, ako je cyklosporín, môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu naldemedínu. Ak sa naldemedín používa so silnými inhibítormi P-gp, sledujte nežiaduce reakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití naldemedínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Použitie naldemedínu počas gravidity môže vyvolať syndróm z vysadenia opioidov u plodu v dôsledku nezrelej hematoencefalickej bariéry.

Naldemedín sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu naldemedínom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa naldemedín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u potkanov preukázali vylučovanie naldemedínu do mlieka (pozri časť 5.3).

V terapeutických dávkach sa väčšina opioidov (napr. morfin, meperidín, metadón) vylučuje v minimálnych množstvách do materského mlieka. Existuje teoretická možnosť, že naldemedín vyvoláva syndróm z vysadenia opioidov u dojčeného novorodenca, ktorého matka užíva agonistu opioidného receptora.

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Naldemedín sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku naldemedínu na fertilitu u ľudí. Zistilo sa, že naldemedín nemá žiadne klinicky významné nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Naldemedín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC boli bolesť brucha (7,8 %), hnačka (5,9 %), nauzea (3,6 %) a vracanie (1,1 %). Väčšina týchto gastrointestinálnych nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná a vyriešila sa bez ukončenia liečby naldemedínom. U pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC bol hlásený jeden vážny prípad bolesti brucha a jeden vážny prípad nauzey.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov s nádorovým ochorením a OIC boli hnačka (24,5 %) a bolesť brucha (3,9 %). Väčšina týchto gastrointestinálnych nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná a vyriešila sa liečbou. U pacientov s nádorovým ochorením a OIC boli hlásené dva vážne prípady hnačky.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pri liečbe naldemedínom 200 mikrogramovými tabletami u pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC a u pacientov s nádorovým ochorením a OIC, hlásené v klinických štúdiách, sú uvedené v tabuľkách podľa klasifikácie orgánových systémov MedDRA. Kategórie frekvencie sú definované použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné určiť frekvenciu). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie u pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a opioidmi indukovanou obštipáciou

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť ^a	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Bolesť brucha ^b Nauzea Vracanie			Gastrointestinálna perforácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Syndróm z vysadenia opioidov		

^a V klinických štúdiách s naldemedínom bol hlásený jeden vážny prípad precitlivenosti. Pacient sa zotavil po odstúpení zo štúdie

^b MedDRA preferované termíny: bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, bolesť v dolnej časti brucha a brušný dyskomfort

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie u pacientov s nádorovým ochorením a opioidmi indukovanou obštipáciou

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Bolesť brucha ^a		Gastrointestinálna perforácia

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Syndróm z vysadenia opioidov	

^aMedDRA preferované termíny: bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, bolesť v dolnej časti brucha a brušný dyskomfort

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm z vysadenia opioidov

Možný syndróm z vysadenia opioidov, definovaný ako aspoň tri nežiaduce reakcie potenciálne súvisiace s vysadením opioidov, ktoré sa objavili v ten istý deň a nesúviseli výhradne s gastrointestinálnym systémom, sa objavil u 0,8 % (9/1 163) pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC užívajúcich naldemedín v porovnaní s 0,2 % (2/1 165) pacientov užívajúcich placebo bez ohľadu na udržiavaciu liečbu opioidmi, a u 0,6 % (1/155) pacientov s nádorovým ochorením a OIC užívajúcich naldemedín 200 mikrogramov v porovnaní s 0 % (0/152) pacientov užívajúcich placebo. Príznaky zahŕňali napr. hyperhidrózu, zimnicu, zvýšenú lakrimáciu, nával tepla/sčervenanie, pyrexiu, kýchanie, pocit chladu, bolesť brucha, hnačku, nauzeu, vracanie, artralgiu, myalgiu a tachykardiu (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Bolesť brucha, hnačka, nauzea a vracanie boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC, a u pacientov s nádorovým ochorením a OIC. Väčšina týchto gastrointestinálnych nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná a vyriešila sa liečbou. Miera ukončenia liečby v dôsledku gastrointestinálnych nežiaducich udalostí pri liečbe naldemedínom 200 mikrogramov v porovnaní s placebom bola 3,2 % a 1 % v uvedenom poradí u pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC, a 4,5 % a 0 % v uvedenom poradí u pacientov s nádorovým ochorením a OIC.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zdraví dobrovoľníci

V klinických štúdiách bola zdravým dobrovoľníkom podaná jednorazová dávka naldemedínu až do 100 mg a viacnásobná dávka až do 30 mg/deň počas 10 dní. Bol pozorovaný na dávke závislý nárast nežiaducich reakcií súvisiacich s gastrointestinálnym systémom, vrátane bolesti brucha, hnačky a nauzey. Tieto boli mierne až stredne závažné a vyriešili sa.

Pacienti s OIC

V klinických štúdiách bola pacientom s OIC podávaná jednorazová dávka naldemedínu (0,01 mg až 3 mg) a viacnásobné dávky 0,4 mg/deň. U pacienta, ktorý užil jednorazovú dávku naldemedínu 1 mg, vznikol vážny syndróm z vysadenia opioidov, vrátane nauzey a žalúdočných kŕčov, a bol mu podaný ezomeprazol a ondansetrón na nauzeu, a midazolam hydrochlorid na žalúdočné kŕče. Príznaky sa vyriešili. V klinických štúdiách mali pacienti s OIC, ktorým bol podávaný naldemedín 0,4 mg/deň (dvojnásobok odporúčanej dávky) počas 4 týždňov, zvýšený výskyt nežiaducich liekových reakcií súvisiacich s gastrointestinálnym traktom, vrátane hnačky a bolesti brucha zvyčajne v priebehu 1-2 dní po úvodnej dávke.

Manažment

Neexistuje špecifické antidotum pre naldemedín. Naldemedín sa neodstraňuje z tela hemodialýzou. V prípade predávkovania sa majú pacienti starostlivo sledovať pre potenciálne prejavy a príznaky syndrómu z vysadenia opioidov (pozri časť 4.4) a je potrebné poskytnúť im vhodnú podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na zápchu, antagonisty periférnych opioidných receptorov, ATC kód: A06AH05.

Mechanizmus účinku

Naldemedín je antagonist a opioidnej väzby na μ -, delta- a kappa-opioidných receptoroch. Naldemedín funguje ako periférne pôsobiaci antagonist a μ -opioidného receptora v tkanivách ako je gastrointestinálny trakt, a tým znižuje obstipačné účinky opioidov bez reverzie opioidných účinkov v centrálnom nervovom systéme (CNS).

Naldemedín je derivát naltrexónu, ku ktorému bol pridaný bočný reťazec, ktorý zvyšuje molekulárnu hmotnosť a plochu polárneho povrchu, a tým znižuje jeho schopnosť prechodu cez hematoencefalickú bariéru (*blood-brain barrier*, BBB); predpokladá sa, že penetrácia naldemedínu do CNS je pri odporúčanej dávke zanedbateľná. Naldemedín je navyše substrátom P-glykoproteínového (P-gp) efluxového transportéra, ktorý môže byť tiež zapojený do zníženia penetrácie naldemedínu do CNS. Na základe toho sa očakáva, že naldemedín uplatňuje svoje anti-obstipačné účinky na opioidy bez reverzie ich analgetických účinkov sprostredkovaných CNS.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť naldemedínu bola stanovená u pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC a u pacientov s nádorovým ochorením a OIC.

Klinické štúdie u pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC.

Bezpečnosť a účinnosť naldemedínu bola hodnotená v dvoch identických, 12-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách (štúdiách V9231 a V9232), v ktorých bol naldemedín použitý bez laxatív, a v tretej, dlhodobej, 52-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii (štúdii V9235), v ktorej bol naldemedín použitý so stabilnými laxatívami alebo bez nich u pacientov s chronickou bolesťou nekancerózneho pôvodu a OIC.

Pacienti, ktorí dostávali stabilnú dennú dávku opioidov ekvivalentnú morfinu ≥ 30 mg aspoň 4 týždne pred zaradením do štúdie a sami hlásili OIC, boli vhodní pre účasť v štúdii.

V štúdiách V9231 a V9232 bola OIC potvrdená počas 2-týždňového prípravného obdobia a bola definovaná ako nie viac ako 4 spontánne stolice (*spontaneous bowel movement*, SBM) celkovo počas 14 po sebe nasledujúcich dní a < 3 SBM v danom týždni s aspoň 25 % SBM spojenými s jedným alebo s viacerými nasledujúcimi stavmi: (1) namáhavé vyprázdňovanie; (2) tvrdá alebo hrudkovitá stolica; (3) pocit neúplného vyprázdnenia a (4) pocit anorektálnej obštrukcie/prekážky. V štúdii V9235 bola OIC potvrdená počas 2-týždňového prípravného obdobia a bola definovaná ako nie viac ako 4 SBM celkovo počas 14 po sebe nasledujúcich dní a < 3 SBM v danom týždni.

SBM bola definovaná ako stolica (*bowel movement*, BM) bez záchranných laxatív užitých v priebehu posledných 24 hodín.

V štúdiách V9231 a V9232 pacienti buď nesmeli používať laxatíva alebo museli byť ochotní ukončiť používanie laxatív v čase skríningu a počas obdobia skríningu a obdobia liečby používať iba poskytnuté záchranné laxatíva. Všetci účastníci štúdie užívali predtým na liečbu OIC laxatíva. V štúdiu V9235 bolo pacientom so stabilným laxatívnym režimom pri skríningu (52,4 %) dovolené pokračovať v používaní rovnakého režimu bez zmeny počas trvania štúdie. Počas prípravného obdobia a obdobia liečby vo všetkých troch štúdiách sa ako záchranné laxatívum používal bisakodyl, ak pacienti nemali BM počas 72 hodín, a ak po 24 hodín od užitia bisakodylu stále nemali BM, bolo im dovolené jednorazové použitie klyzmy.

Pacienti s dôkazom významných štrukturálnych abnormalít gastrointestinálneho traktu neboli zapojení do týchto štúdií.

Celkovo bolo randomizovaných 547 pacientov v štúdiu V9231, 551 pacientov v štúdiu V9232 a 1 246 pacientov v štúdiu V9235 v pomere 1:1 k liečbe naldemedínom 200 mikrogramov alebo placebo raz denne počas 12 týždňov v štúdiách V9231 a V9232, 52 týždňov v štúdiu V9235.

Celkovo bol v štúdiách V9231, V9232 a V9235 priemerný vek pacientov 53,2 rokov; 14,8 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších; 62,0 % boli ženy; 80,2 % boli belosi.

V štúdiu V9231 boli tri najčastejšie typy bolesti bolesť chrbta (62,0 %); bolesť krku (8,3 %) a osteoartritída (5,3 %). V štúdiu V9232 to boli bolesť chrbta (53,6 %); bolesť (10,2 %) a artralgia (7,8 %). V štúdiu V9235 boli tri najčastejšie typy bolesti bolesť chrbta (58,0 %); osteoartritída (9,5 %) a bolesť krku (8,1 %).

Pred zaradením do štúdie pacienti používali svoj aktuálny opioid v priemere 5 rokov. Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií V9231, V9232 a V9235 užívali širokú škálu opioidov.

Priemerná denná dávka opioidu ekvivalentná morfinu na začiatku štúdie bola 132,42 mg, 120,93 mg a 122,06 mg na deň v štúdiách V9231, V9232 a V9235, v uvedenom poradí. Priemerné SBM na začiatku štúdií V9231, V9232 a V9235 boli 1,31, 1,17 a 1,60 v tomto poradí.

Primárnym koncovým ukazovateľom pre štúdie V9231 a V9232 bol podiel SBM respondérov, definovaný ako: ≥ 3 SBM na týždeň a zmena oproti hodnote na začiatku štúdie o ≥ 1 SBM na týždeň počas aspoň 9 z 12 týždňov štúdie a 3 z posledných 4 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti pre štúdiu V9235 bola zmena frekvencie BM na týždeň oproti hodnote na začiatku štúdie vo 12., 24., 36. a 52. týždni.

V štúdiách V9231 a V9232 bol štatisticky významný rozdiel pre primárny koncový ukazovateľ v skupine liečenej naldemedínom oproti skupine s placebo (pozri tabuľku 3).

V štúdiách V9231 a V9232 boli 4 sekundárne koncové ukazovatele (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Klinické výsledky pre štúdie V9231 a V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedín (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedín (N=276)	Placebo (N=274)
Podiel SBM respondérov	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Rozdiel v liečbe	13,0 % (95 % CI: 4,8 %, 21,3 %, p=0,0020*)		18,9 % (95 % CI: 10,8 %, 27,0 %, p<0,0001*)	

	V9231		V9232	
	Naldemedín (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedín (N=276)	Placebo (N=274)
Zmeny frekvencie SBM na týždeň (priemer metódou najmenších štvorcov)				
V posledných 2 týždňoch liečby oproti hodnote na začiatku štúdie**	3,42	2,12	3,56	2,16
V 1. týždni oproti hodnote na začiatku štúdie**	3,48	1,36	3,86	1,69
Zmeny frekvencie CSBM na týždeň (priemer metódou najmenších štvorcov)				
V posledných 2 týždňoch liečby oproti hodnote na začiatku štúdie**	2,58	1,57	2,77	1,62
Zmeny frekvencie SBM bez namáhavého vyprázdnenia na týždeň (priemer metódou najmenších štvorcov)				
V posledných 2 týždňoch liečby oproti hodnote na začiatku štúdie***	1,46	0,73	1,85	1,10

CI = Interval spoľahlivosti (*Confidence Interval*)

*Štatisticky významné: p-hodnoty podľa Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu.

** p<0,0001

*** p=0,0003 v štúdiu V9231 a p=0,0011 v štúdiu V9232

V štúdiu V9235 sa ako sekundárny koncový ukazovateľ hodnotila účinnosť naldemedínu oproti placebo frekvenciou BM, ako je uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Zmena frekvencie BM na týždeň pri každej návšteve oproti hodnote na začiatku štúdie (priemer metódou najmenších štvorcov) ITT populácie v štúdiu V9235

	Naldemedín (N=621)	Placebo (N=620)
Priemerná frekvencia BM na začiatku štúdie	2,02	2,02
Zmena frekvencie BM na týždeň		
12. týždeň*	3,70	2,42
24. týždeň*	3,77	2,77
36. týždeň*	3,88	2,88
52. týždeň*	3,92	2,92

*nominálny p<0,0001

Účinnosť a bezpečnosť sa tiež hodnotili v podskupinách respondérov nedostatočne odpovedajúcich na laxatíva (*laxative inadequate responders, LIR*) a non-LIR.

V štúdiách V9231 a V9232 sa za LIR považovali pacienti, ktorí boli na základe záznamov súbežnej medikácie pred vstupom do štúdie na liečbe laxatívmi, a ktorí ukončili ich užívanie v priebehu 30 dní pred skríningom, a sami hlásili OIC.

Okrem toho sa pacienti, ktorí neužívali laxatíva v priebehu 30 dní pred skríningom a užívali iba záchranné laxatíva počas alebo po skríningu, považovali za non-LIR. Počet pacientov v podskupinách

LIR a non-LIR bol 629 (naldemedín: 317 a placebo: 312) a 451 (naldemedín: 223 a placebo: 228) pre súhrnné štúdie V9231 a V9232. Všetci účastníci štúdie pred vstupom do štúdií V9231 a V9232 užívali určitý čas na liečbu OIC laxatíva.

V podskupine LIR bol pozorovaný väčší podiel respondérov s naldemedínom (46,4 %) v porovnaní s placebom (30,2 %) a rozdiel medzi skupinami (16,2 %) bol štatisticky významný ($p < 0,0001$).

V podskupine non-LIR, v súlade s výsledkami v LIR podskupine, bol pozorovaný väčší podiel respondérov s naldemedínom (54,3 %) v porovnaní s placebom (38,9 %) a rozdiel medzi skupinami (15,6 %) bol štatisticky významný ($p = 0,0009$).

V štúdiu V9235 preukázali údaje o dlhodobej účinnosti, ktoré sa hodnotili ako sekundárny koncový ukazovateľ a boli definované ako zmena vo frekvencii BM medzi začiatkom štúdie a týždňom 52, že u pacientov v skupine na naldemedíne oproti skupine s placebom sa frekvencia BM zlepšila aj v LIR (3,10 oproti 1,90, $p = 0,0210$) aj v non-LIR (4,26 oproti 3,39, $p = 0,1349$) podskupine.

Klinické štúdie u pacientov s nádorovým ochorením a OIC

Bezpečnosť a účinnosť naldemedínu bola tiež hodnotená v 2 randomizovaných, dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných štúdiách (V9222 a V9236) u pacientov s nádorovým ochorením a OIC.

Pacientov bolo potrebné liečiť opioidmi po dobu ≥ 14 dní pred skríningom a museli dostávať stabilnú dávku. Štúdie zahŕňali 2-týždňové obdobie skríningu, 2-týždňové obdobie liečby a 4-týždňové obdobie následného sledovania. U pacientov, ktorí boli liečení laxatívmi pri návšteve pri skríningu, musela liečba v stabilnej dávke pokračovať do konca obdobia liečby. Pacientom bolo dovolené užívať záchranné laxatívum (laxatíva) podľa potreby bez ohľadu na to, že boli na stabilnom laxatívnom režime na začiatku štúdie (okrem 24 hodín na začiatku obdobia liečby).

V štúdiách V9222 a V9236 bola OIC potvrdená počas 2-týždňového prípravného obdobia a bola definovaná ako ≤ 5 SBM počas 14 po sebe nasledujúcich dní pred randomizáciou a ≥ 1 z nasledujúcich črevných príznakov u ≥ 25 % všetkých BM bez ohľadu na použitie záchranných laxatív: prítomnosť namáhania počas vyprázdňovania, pocit neúplného vyprázdnenia, prechod tvrdej stolice alebo malých hrudiek.

V štúdiách V9222 a V9236 bol priemerný vek pacientov 64,3 rokov; 51,8 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších; 39,4 % boli ženy; 97,1 % boli Japonci.

Naldemedín 200 mikrogramov alebo placebo sa podávali pacientom s nádorovým ochorením a s OIC po dobu 2 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom pre štúdiu V9236 a sekundárnym koncovým ukazovateľom, bez úpravy na multiplicitu, pre štúdiu V9222 boli podiel SBM respondérov počas 2-týždňového obdobia liečby. Respondér bol definovaný ako pacient s frekvenciou ≥ 3 SBM na týždeň a s nárastom o ≥ 1 SBM na týždeň počas 2-týždňového obdobia liečby oproti hodnote na začiatku štúdie.

Tabuľka 5. Podiel SBM respondérov u pacientov s nádorovým ochorením a OIC počas 2-týždňového obdobia liečby (štúdie V9222 a V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedín (N=58)	Placebo (N=56)	Rozdiel v liečbe [95 % CI]	Naldemedín (N=97)	Placebo (N=96)	Rozdiel v liečbe [95 % CI]
Pacienti odpovedajúci na liečbu, n (%)	45 (77,6 %)	21 (37,5 %)	40,1 % [23,5 %; 56,7 %]	69 (71,1 %)	33 (34,4 %)	36,8 % [23,7 %; 49,9 %]
p-hodnota*			<0,0001			<0,0001

*Štatisticky významné: p-hodnoty podľa chí-kvadrát testu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rizmoicom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pre opioidmi indukovanú obštipáciu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Naldemedín sa absorbuje s časom do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie približne 0,75 hodiny v stave nalačno. Absolútna biologická dostupnosť naldemedínu nebola stanovená. Absolútna biologická dostupnosť naldemedínu sa odhaduje na rozmedzie 20 % až 56 %.

Neexistuje žiadny klinicky významný účinok jedla. Maximálna plazmatická koncentrácia sa znížila o 35 % a čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie sa predlžil z 0,75 hodiny v stave nalačno na 2,5 hodiny po jedle, zatiaľ čo v ploche pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie na čase sa pri prijímaní potravy žiadny významný rozdiel nepozoroval. Na základe týchto údajov sa naldemedín môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Naldemedín sa s vysokou afinitou viaže na sérové proteíny, predovšetkým na ľudský sérový albumín a v menšej miere na α 1-kyslý-glykoproteín a γ -globulín s priemerným pomerom väzby na proteíny u ľudí 93,2 %. Zdanlivý distribučný objem je približne 155 litrov.

Biotransformácia

Naldemedín sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A na nor-naldemedín, s malým podielom UGT1A3 za vzniku naldemedínu 3-G.

Po perorálnom podaní [14C]-označeného naldemedínu bol primárnym metabolitom v plazme nor-naldemedín s relatívnou expozíciou v porovnaní s naldemedínom približne 9 až 13 %. Naldemedín 3-G bol vedľajším metabolitom v plazme s relatívnou expozíciou vzhľadom k naldemedínu menej ako 3 %.

Naldemedín tiež podlieha štiepeniu v gastrointestinálnom trakte za vzniku benzamidínu a karboxylovej kyseliny naldemedínu.

Naldemedín v štúdiách *in vitro* pri klinicky významných koncentráciách neinhiboval hlavné CYP enzýmy (vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A alebo CYP4A11 izoenzýmy) a nebol inhibítorom transportérov OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K alebo BSEP. Naldemedín nespôsobil významnú indukciu izoenzýmov CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa neočakáva, že by liečba naldemedínom zmenila farmakokinetiku súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov a transportérov.

Eliminácia

Zdanlivý terminálny polčas eliminácie naldemedínu je približne 11 hodín a zdanlivý celkový klírens (CL/F) naldemedínu je 8,4 l/h. Po perorálnom podaní rádiologicky označeného naldemedínu sa 57,3 % a 34,8 % dávky vylúčilo močom a stolicou vo forme [oxadiazol-¹⁴C]-naldemedín, a 20,4 % a 64,3 % dávky sa vylúčilo močom a stolicou ako [karbonyl-¹⁴C]-naldemedín, v uvedenom poradí. Približne 20 % dávky naldemedínu sa vylučuje močom v nezmenenej forme.

Linearita/nelinearita

Maximálna plazmatická koncentrácia a plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie na čase sa zvýšili spôsobom takmer proporcionálnym dávke v rozsahu dávok od 0,1 do 100 mg. Po podávaní viacnásobnej dávky raz denne nalačno po dobu 10 dní sa pozorovala mierna akumulácia (1- až 1,3-násobne) pre maximálnu plazmatickú koncentráciu a plochu pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie na čase.

Farmakokinetika v subpopuláciách

Vek, pohlavie, telesná hmotnosť a rasa

Populačná farmakokinetická analýza z klinických štúdií s naldemedínom neidentifikovala klinicky významný účinok veku, pohlavia, telesnej hmotnosti alebo rasy na farmakokinetiku naldemedínu.

Farmakokinetika naldemedínu v pediatrickej populácii sa neskúmala (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika naldemedínu po podaní jednorazovej dávky naldemedínu 200 mikrogramov sa skúmala u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek, alebo u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD), ktorých stav vyžadoval hemodialýzu, a porovnávala sa so zdravými jedincami s normálnou funkciou obličiek.

Farmakokinetika naldemedínu u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek, alebo pacientov s ESRD, ktorých stav vyžadoval hemodialýzu, a u zdravých jedincov s normálnou funkciou obličiek, bola podobná.

Plazmatická koncentrácia naldemedínu u pacientov s ESRD, ktorých stav vyžadoval dialýzu, bola podobná pri podávaní naldemedínu či pred alebo po hemodialýze, čo naznačuje, že naldemedín nebol odstránený z krvi hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku jednorazovej dávky naldemedínu 200 mikrogramov sa skúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako mierna (Child-Pugh trieda A) alebo stredne ťažká (Child-Pugh trieda B), a porovnával sa so zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene. Farmakokinetika naldemedínu u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravých jedincov s normálnou funkciou pečene bola podobná. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Child-Pugh trieda C) na farmakokinetiku naldemedínu sa nehodnotil.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a embryu-fetálneho vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývoja na potkanoch bolo pri dávke 10 mg/kg/deň a vyššej pozorované predĺženie fázy diestru, čo však nebolo pozorované pri dávke 1 mg/kg/deň (12-násobok expozície [AUC_{0-24h}] u ľudí pri perorálnej dávke 200 mikrogramov). Vplyv na estrálny cyklus sa nepovažuje za klinicky významný pri navrhovanej terapeutickej dávke. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu u samcov alebo samíc a reprodukčnú schopnosť pri dávkach až do 1 000 mg/kg/deň (presahujúcich 16 000-násobok expozície [AUC_{0-24h}] u ľudí pri perorálnej dávke 200 mikrogramov).

V štúdiu pre- a postnatálneho vývoja na potkanoch uhynula jedna samica pri pôrode pri dávke 1 000 mg/kg/deň, a pri dávkach 30 a 1 000 mg/kg/deň bolo zaznamenané slabé dojčenie, menšie prírastky telesnej hmotnosti a zníženie konzumácie potravy. Pri dávkach 30 a 1 000 mg/kg/deň bol zaznamenaný pokles indexu životaschopnosti na 4. deň po narodení a pri dávke 1 000 mg/kg/deň sa

u mláďat zaznamenalo oneskorené rozloženie ušnice. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na pre- a postnatálny vývoj pri dávke 1 mg/kg/deň (12-násobok expozície [AUC_{0-24h}] u ľudí pri perorálnej dávke 200 mikrogramov).

U gravidných potkanov sa pozoroval placentárny prenos rádioaktivity odvodennej od [karbonyl-¹⁴C]-naldemedínu. U dojčiacich potkanov sa rádioaktivita odvodená od [karbonyl-¹⁴C]-naldemedínu vylučovala do mlieka.

V štúdiách toxicity na juvenilných potkanoch pri rovnakých dávkach sa expozícia (PND 10) u mladých zvierat zvýšila porovnateľne s dospelými zvieratami (2,3- až 7,4-krát). Pri všetkých testovaných dávkach sa u samíc vo vaječníkoch pozorovali ďalšie histopatologické nálezy (terciálne folikuly/luteálne cysty) popri nepravidelných estrálnych cykloch, hyperplázii prsných žliaz a zmene vaginálneho epitelu na bunky produkujúce mukózný sekrét, ktoré sa už predtým pozorovali u dospelých zvierat (najnižšia testovaná dávka korešpondovala s hraničnou expozíciou 6 alebo viac v závislosti od veku mláďat). Tiež sa pozorovalo o tri dni skoršie otváranie vagíny naznačujúce včasný nástup sexuálnej zrelosti, čo sa ale vyskytlo len pri vysokých expozíciách, ktoré sa považovali za dostatočne presahujúce maximum expozície u ľudí pri perorálnej dávke 200 mikrogramov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Manitol
Sodná soľ kroskarmelózy
Stearan horečnatý

Obal tablety

Hypromelóza
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkový blister obsahujúci 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.
Veľkosti balenia: 7, 10, 28, 30, 84 alebo 100 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. február 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. novembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZAUVOENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Rizmoic 200 mikrogramov filmom obalené tablety

naldemedín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mikrogramov naldemedínu (ako tosylát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

7 filmom obalených tabliet

10 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8 DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1291/001	7 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1291/002	28 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1291/003	84 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1291/004	10 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1291/005	30 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1291/006	100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rizmoic

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Rizmoic 200 mikrogramov tablety

naldemedín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shionogi

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rizmoic 200 mikrogramov filmom obalené tablety naldemedín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rizmoic a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Rizmoic
3. Ako užívať Rizmoic
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rizmoic
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rizmoic a na čo sa používa

Rizmoic obsahuje liečivo naldemedín.

Je to liek, ktorý sa používa u dospelých na liečbu zápchy spôsobenej liekmi proti bolesti, nazývanými opioidy (napr. morfinom, oxykodónom, fentanylom, tramadolom, kodeínom, hydromorfónom, metadónom).

Liek proti bolesti, ktorý užívate, môže spôsobiť nasledujúce príznaky:

- menej časté vylučovanie stolice
- tvrdú stolicu
- bolesť brucha
- bolesť v konečníku pri vytlačaní tvrdej stolice
- pocit nedostatočne vyprázdneného čreva po odchode stolice.

Rizmoic sa môže používať u pacientov, ktorí užívajú opioidné lieky proti bolesti kvôli rakovinovému ochoreniu alebo dlhodobej bolesti nerakovinového pôvodu po predchádzajúcej liečbe laxatívami.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Rizmoic

Neužívajte Rizmoic:

- ak ste alergický na naldemedín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte zablokované alebo prederavené črevá alebo ak je vysoké riziko, že dôjde k ich zablokovaniu, pretože blokáda čriev môže spôsobiť prederavenie črevnej steny.

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, predtým ako začnete užívať Rizmoic.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Rizmoic, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak trpíte ochorením, ktorá môže ovplyvniť vašu črevnú stenu ako:
 - žalúdočný vred;
 - rozšírené hrubé črevo v dôsledku stavu známeho ako Ogilvieho syndróm;
 - divertikulitída (ochorenie, pri ktorom je vaše črevo zapálené);
 - rakovina (nádorové ochorenie) čreva alebo pobrušnice. Pobrušnica je výstelka črevnej oblasti.
 - ochorenie spôsobujúce ťažký zápal tráviaceho traktu ako Crohnova choroba.
- ak máte nádorové ochorenie mozgu alebo centrálného nervového systému, roztrúsenú sklerózu alebo Alzheimerovu chorobu. Ak máte tieto ochorenia a rozvinuli sa u vás príznaky z vysadenia opioidov (pozri časť 4) alebo ak opioidy nedostatočne tlmia bolesť, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- ak ste mali infarkt srdca, cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak počas posledných 3 mesiacov. Ak Rizmoic užívate, váš lekár by vás mal skontrolovať.
- ak máte závažné ochorenie pečene ako alkoholické poškodenie pečene, vírusové ochorenie pečene alebo poruchu funkcie pečene. U týchto pacientov sa Rizmoic nemá užívať.
- .
- ak užívate určité lieky, ako je itrakonazol na liečbu plesňových infekcií alebo antibiotikum nazývané rifampicín na liečbu tuberkulózy a iných infekcií. Pozri 'Iné lieky a Rizmoic'.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného alebo si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, predtým ako začnete užívať Rizmoic.

Obráťte sa ihneď na svojho lekára alebo lekárnika **počas užívania** Rizmoicu:

- ak sa u vás rozvinie **závažná, pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť brucha**, keďže môže byť príznakom rozvíjajúceho sa prederavenia steny čreva a môže ísť o život ohrozujúci stav. Ihneď to povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Rizmoic.
- ak trpíte **príznakmi syndrómu z vysadenia opioidov** (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky), ktorý sa môže rozvinúť v priebehu niekoľkých minút až niekoľkých dní po užití lieku ako je Rizmoic. Prestaňte užívať Rizmoic a kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás rozvinú príznaky z vysadenia opioidov.
- ak máte **závažnú hnačku alebo bolesť brucha**, povedzte to svojmu lekárovi, aby vás lekár mohol sledovať a liečiť rehydratačnou (zavodňovacou) a inou vhodnou liečbou podľa potreby.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený pre deti ani dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov, pretože účinky lieku u detí a dospievajúcich nie sú známe.

Iné lieky a Rizmoic

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- Rifampicín, klaritromycín alebo telitromycín (antibiotiká)
- Itrakonazol alebo ketokonazol (lieky na liečbu plesňových infekcií)
- Ritonavir, indinavir alebo sakvinavir (lieky na liečbu infekcie HIV)
- Fenytoín, karbamazepín, fenobarbital (lieky na liečbu epilepsie)
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na liečbu depresie.
- Cyklosporín, liek, ktorý sa používa u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu orgánu alebo sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy

Používanie týchto liekov s Rizmoicom môže ovplyvniť účinok naldemedínu alebo zvýšiť riziko jeho vedľajších účinkov.

Rizmoic a nápoje

Počas užívania Rizmoicu nesmiete piť veľké množstvo grapefruitového džusu. Ak tak urobíte, môže sa vám do krvi dostať príliš veľa naldemedínu a môže sa objaviť viac vedľajších účinkov (možné vedľajšie účinky sú uvedené v časti 4).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Účinky lieku u tehotných žien nie sú známe. Používanie Rizmoicu počas tehotenstva môže u vášho dieťaťa vyvolať syndróm z vysadenia opioidov (pozri časť 4). Váš lekár vám poradí, či môžete užívať Rizmoic, ak ste tehotná.

Počas liečby Rizmoicom nedojčíte, pretože nie je známe, či naldemedín prechádza do materského mlieka. Ak práve dojčíte, obráťte sa na svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Rizmoic nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Rizmoic obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Rizmoic

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka je jedna 200 mikrogramová tableta raz denne.
- Rizmoic môžete užívať s laxatívami alebo bez nich.
- Rizmoic môžete užívať kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo medzi jedlami. Ak však raz začnete užívať tento liek, užívajte ho približne v rovnakom čase každý deň.
- Pred začatím liečby Rizmoicom nie je potrebné meniť dávku opioidného lieku.

Ak prestanete užívať opioidný liek

Lekár vám odporučí, aby ste prestali užívať Rizmoic, keď prestanete užívať opioidný liek proti bolesti. Pred ukončením liečby Rizmoicom sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom, aby ste predišli zhoršeniu vašich príznakov.

Ak užijete viac Rizmoicu, ako máte

Ak ste užili viac Rizmoicu, ako ste mali, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Budete sledovaní kvôli príznakom z vysadenia opioidov (pozri časť 2, bod „Upozornenia a opatrenia“, a časť 4).

Ak zabudnete užiť Rizmoic

Ak vynecháte tabletu Rizmoicu, užite ju hneď, ako si na to spomeniete.

Avšak ak je to menej ako 12 hodín do vašej nasledujúcej dávky, preskočte vynechanú dávku a počkajte na čas, kedy si máte vziať nasledujúcu tabletu.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Rizmoic

Ak prestanete užívať Rizmoic a budete naďalej užívať opioidný liek, môže to spôsobiť návrat zápchy. Ak prestanete užívať Rizmoic, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Najzávažnejším vedľajším účinkom pozorovaným u pacientov užívajúcich Rizmoic boli príznaky z vysadenia opioidov. Tento vedľajší účinok je menej častý (môže postihovať až 1 zo 100 osôb).

Prestaňte užívať Rizmoic a kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás v ten istý deň vyskytne kombinácia 3 alebo viacerých z nasledujúcich príznakov z vysadenia opioidov:

- pocit depresie
- nevoľnosť (pocit na vracanie) alebo vracanie
- bolesť svalov
- zaslzené oči alebo nádcha
- rozšírenie zreníc
- husia koža
- potenie
- hnačka
- zívanie
- horúčka
- neschopnosť spať

Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Ak ste liečený opioidmi pre chronickú bolesť iného než nádorového pôvodu.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- Ak sa u vás vyskytne závažná alergická reakcia, ukončíte užívanie Rizmoicu a navštívte svojho lekára alebo ihneď choďte do nemocnice. Závažné alergické reakcie zahŕňajú: opuch rúk, chodidiel, členkov, tváre, pier alebo hrdla, ktoré môže spôsobiť sťažené prehĺtanie alebo dýchanie, svrbenie kože a žihľavkovú vyrážku.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- hnačka
- bolesť brucha
- nevoľnosť (pocit na vracanie)
- vracanie

Ak ste liečený opioidmi pre nádorové ochorenie.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka

Časté:

- bolesť brucha

Ak ste liečený opioidmi z dôvodu bolesti pri nádorovom ochorení alebo chronickej bolesti, ktorá nie je spojená s nádorovým ochorením.

Neznáme (frekvenciu nie je možné z dostupných údajov určiť):

- gastrointestinálna perforácia (prederavenie črevnej steny)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rizmoic

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistroch po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu tabliet pred svetlom a vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rizmoic obsahuje

- Jedna tableta obsahuje 200 mikrogramov naldemedínu (ako tosylát).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: Manitol, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 bod „Rizmoic obsahuje sodík“) a stearan horečnatý.
Obal tablety: hypromelóza, mastenec a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rizmoic a obsah balenia

Rizmoic je okrúhla, žltá filmom obalená tableta s priemerom približne 6,5 mm, s vyrazeným označením „222“ a logom Shionogi na jednej strane a „0,2“ na druhej strane.

Tento liek je dostupný v hliníkových blistroch obsahujúcich 7, 10 alebo 14 tabliet.

Veľkosti balenia: 7, 10, 28, 30, 84 alebo 100 tabliet.

Vo vašej krajine nemusia byť na trh uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Holandsko

Výrobca

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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/Τηλ:
+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
Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32
infodk@viatriis.com

NO
Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00
Medinfo.norge@viatriis.com

NL
Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 33 00
Medical.nl@viatriis.com

DE
Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

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

FR
Viatriis Santé
Tél: +33 (0)1 40 80 15 55
medinfo.france@viatriis.com

SE
Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00
info.sweden@viatriis.com

FI
Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555
infofi@viatriis.com

BE & LU
Viatriis
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00
info.be@viatriis.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.