

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rizmoic 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mikrogrammi naldemediini (tosilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ümmargune, ligikaudu 6,5 mm diameetriga kollane tablett, mille ühel küljel on pimetrükk '222' ja Shionogi logo ning teisel küljel '0.2'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rizmoic on näidustatud opioididest põhjustatud kõhukinnisuse raviks täiskasvanud patsientidel, keda on varem ravitud lahtistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Naldemediini soovitatav annus on 200 mikrogrammi (üks tablett) üks kord ööpäevas.

Rizmoic'i võib kasutada koos lahtisti(te)ga või ilma. Seda võib võtta päeva jooksul ükskõik millisel ajal, kuid soovitatavalt iga päev samal ajal.

Valuvaigistite annustamisskeemi muutmine enne ravi alustamist Rizmoic'iga ei ole vajalik.

Kui opioid-valuvaigisti kasutamine lõpetatakse, tuleb Rizmoic'i kasutamine lõpetada.

Erirühmad

Eakad patsiendid

Üle 65 aasta vanustel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Piiratud ravikogemuse tõttu 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb selles vanuserühmas olla ettevaatlik ravi alustamisel naldemediiniga.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Piiratud ravikogemuse tõttu tuleb raske neerukahjustusega patsiente kliiniliselt jälgida ravi alustamisel naldemediiniga.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Opioidvaluvaigistid

Patsientidega, keda on ravitud opioidvaluvaigisti(te)ga ööpäevastes annustes, mis ületavad 400 mg morfiiniga samaväärset annust, on vähe kogemusi. Osaliste opioidide müü-retseptori agonistide (nt buprenorfiin) põhjustatud kõhukinnisuse ravi kohta kogemused puuduvad.

Lapsed

Naldemediini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Rizmoic'i tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt, koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Potentsiaalse perforatsiooniohu tõttu patsientidel, kellel on teadaolev seedetrakti sulgus või perforatsioon või selle kahtluse või seedetrakti sulguse kordumise suurenenud risk (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti perforatsioon

Perifeerse toimega opioidide antagonistide kasutamisel on esinenud seedetrakti perforatsiooni juhtumeid patsientidel, kelle seisundiga võib kaasneda seedetrakti seina struktuuralse terviklikkuse paikne või selgete piirideta vähenemine (nt maohaavandtõbi, Ogilvie sündroom, divertikuliit ja seedetrakti olemasolevad pahaloomulised kasvajad või kõhukelme metastaasid). Patsiendi nende või teiste haiguste puhul, mis võivad kahjustada seedetrakti seina terviklikkust (nt Crohni tõbi), tuleb kaaluda naldemediini kasutamise üldist kasu-riski suhet. Patsiente tuleb jälgida tugeva, püsiva või süveneva kõhuvalu tekkimise suhtes. Sulguse või perforatsiooni kahtluse korral tuleb naldemediini kasutamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Rizmoic'i kasutamisel on esinenud kõhupiirkonnaga seotud kõrvaltoimeid (nt kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus). Patsientidel tuleb soovitada teavitada arsti raskete, püsivate või süvenevate sümptomite tekkimisest. Raske kõhulahtisuse või kõhuvalu korral tuleb patsienti jälgida ja ravida dehüdratsiooni suhtes, kasutades rehüdratsiooni ja vastavalt vajadusele sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Opioidide ärajätusündroom

Opioidide ärajätusündroom hõlmab kolme või rohkemat järgmist tunnust või sümptomit: düsfooriline meeleolu, iiveldus või oksendamine, lihasvalud, pisaravool või rinorröa, pupillide laienemine või piloereksioon või higistamine, kõhulahtisus, haigutamine, palavik või unetus. Opioidide ärajätusündroom tekib tavaliselt mõne minuti kuni mitme päeva jooksul pärast opioidi antagonistiga manustamist. Opioidide ärajätmisel tuleb olla ettevaatlik. Patsientidel tuleb soovitada opioidi ärajätunähtude tekkimisel lõpetada naldemediini kasutamine ja pöörduda arsti poole. Naldemediini kliinilises programmis on esinenud võimaliku opioidi ärajätusündroomi juhtumeid (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on vere-aju barjääri häireid (nt esmased aju pahaloomulised kasvajad, kesknärvisüsteemi metastaasid või muud põletikulised seisundid, aktiivne hulgiskleroos ja kaugelearenenud Alzheimeri tõbi), võib olla opioidide ärajätusündroomi risk või valuvaigistite toime vähenemise risk suurenenud. Neil patsientidel tuleb kaaluda naldemediini üldist kasu-riski suhet ja neid tuleb jälgida hoolikalt opioidide ärajätusümptomite tekkimise suhtes.

Südame-veresoonehaigustega patsiendid

Naldemediini kasutamist ei uuritud kliinilise uuringu programmis patsientidel, kellel oli olnud hiljuti, 3 kuu jooksul enne skriinimist, müokardiinfarkt, insult või transitoorne isheemiline atakk. Neid patsiente tuleb Rizmoic'i kasutamise ajal kliiniliselt jälgida.

Naldemediini QTc-uuringus tervete vabatahtlikega QT-intervalli pikenemist ei esinenud. Südameveresoonekonna haiguste riskiteguritega patsiente naldemediini kliiniliste uuringute programmist välja ei jäetud; kõige sagedamini esinenud riskitegurid olid KMI ≥ 30 kg/m² ja hüpertensiooni ja/või düslipideemia esinemine anamneesis.

Raske maksakahjustus

Naldemediini kasutamist raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Naldemediini kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2).

Kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijatega

Naldemediini kasutamisel samaaegselt tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt greibimahl, itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, indinaviir, sakvinaviir, telitromütsiin ja klaritromütsiin) tõuseb naldemediini kontsentratsioon ja võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski. Kasutamist samaaegselt tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb vältida.

Naldemediini kasutamisel samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega (nt naistepuna (*Hypericum perforatum*), rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) väheneb naldemediini kontsentratsioon ja võib väheneda naldemediini efektiivsus. Kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Naldemediini kasutamine samaaegselt mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt efavirens) ei ole tõestatud ja sellisel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, s.t on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime naldemediinile

Naldemediini metaboliseerib eelkõige CYP3A ja mõningal määral UGT1A3 ning see on P-glükoproteiini (P-gp) substraat (vt lõik 5.2).

Koostoimed CYP3A inhibiitoritega

Itrakonasool kui tugev CYP3A inhibiitor suurendas naldemediini kontsentratsiooni 2,9-kordselt, mis võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski.

Vältida tuleb tugevate CYP3A inhibiitorite kasutamist, nagu greibimahl, itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, indinaviir, sakvinaviir, telitromütsiin ja klaritromütsiin. Kui samaaegne kasutamine tugevate CYP3A inhibiitoritega on vältimatu, tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes (vt lõik 4.4).

Mõõdukate CYP3A inhibiitorite, nagu flukonasool, samaaegsel kasutamisel võib naldemediini plasmakontsentratsioon tõusta. Kasutamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Nõrkade CYP3A inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koostoimete tekkimise risk puudub.

Koostoime tugevate ja mõõdukate CYP3A indutseerijatega

Rifampitsiin kui tugev CYP3A indutseerija vähendas naldemediini kontsentratsiooni oluliselt, 83%. Samaaegne kasutamine tugevate CYP3A indutseerijatega, nagu naistepuna (*Hypericum perforatum*), rifampiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin, ei ole soovitatav. Naldemediini kasutamine samaaegselt mõõdukate indutseerijatega (nt efavirens) ei ole tõestatud ja patsiente tuleb jälgida (vt lõik 4.4).

Koostoime tugevate P-gp inhibiitoritega

Samaaegsel kasutamisel P-gp inhibiitoritega, nagu tsüklosporiin, võivad naldemediini plasmakontsentratsioonid tõusta. Naldemediini kasutamisel koos tugevate P-gp inhibiitoritega tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Naldemediini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Naldemediini kasutamisel raseduse ajal võivad lootel tekkida vere-aju barjääri ebaküpsuse tõttu opioidi ärajätunähud.

Naldemediini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi naldemediiniga.

Imetamine

Ei ole teada, kas naldemediin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed rottide kohta on näidanud, et naldemediin eritub piima (vt lõik 5.3).

Raviannustes eritub enamik opioide (nt morfiin, meperidiin, metadoon) rinnapiima minimaalsetes kogustes. Naldemediin võib teoreetiliselt esile kutsuda opioidi ärajätunähte imetataval vastsündinul, kelle ema kasutab opioidi retseptori agonisti.

Riski imikule ei saa välistada.

Naldemediini ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Andmed naldemediini mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Naldemediinil ei olnud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid rottide isas- ja emasloomade fertiilsusele ega reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Naldemediin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kõhuvalu (7,8%), kõhulahtisus (5,9%), iiveldus (3,6%) ja oksendamine (1,1%). Enamik neist seedetraktiga seotud kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja leevenesid naldemediinravi lõpetamata. Vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel esines üks tõsise kõhuvalu juhtum ja üks tõsise iivelduse juhtum.

Opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (24,5%) ja kõhuvalu (3,9%). Enamik neist seedetraktiga seotud kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja leevenesid raviga. Opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidel esines kaks tõsist kõhulahtisuse juhtumit.

Kõrvaltoimete tabel

Naldemediini 200-mikrogrammiste tablettide kasutamisel kliinilistes uuringutes vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega ning opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidel esinenud kõrvaltoimed on esitatud tabelis MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni kohaselt. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduste järgi

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^a
Seedetrakti häired	kõhulahtisus kõhuvalu ^b iiveldus oksendamine		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Opioidide ärajätusündroom	

^a Naldemediini kliinilistes uuringutes esines üks tõsine ülitundlikkuse juhtum. Pärast uuringus osalemise katkestamist patsient paranes

^b MedDRA eelistatavad terminid: kõhuvalu, valu ülakõhus, valu alakõhus ja ebamugavustunne kõhupiirkonnas

Tabel 2. Vähiga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduste järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Kõhuvalu ^a	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Opioidide ärajätusündroom

^aMedDRA eelistatavad terminid: kõhuvalu, valu ülakõhus, valu alakõhus ja ebamugavustunne kõhupiirkonnas

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Opioidide ärajätusündroom

Võimalikke opioidide ärajätunähte, mida määratletakse vähemalt kolme potentsiaalselt opioidide ärajätmisega seotud kõrvaltoimena, mis esinesid samal päeval ja mis ei olnud seotud ainult seedetraktiga, esines 0,8%-l (9/1163) patsientidest, kellel oli vähiga mitteseotud krooniline valu ja opioididest põhjustatud kõhukinnisus ja kes kasutasid naldemediini, võrreldes 0,2%-ga (2/1165) patsientidest, kes kasutasid platseebot, olenemata opioid-säilitusravist, ning 0,6%-l (1/155) opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidest, kes kasutasid naldemediini 200 mikrogrammi, võrreldes 0%-ga (0/152) platseebot kasutanud patsientidest. Sümptomiteks olid muu hulgas hüperhidroos, külmavärinad, suurenenud pisaravool, kuumahood/õhetus, palavik, aevastamine, külmatunne, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, artralgia, müalgia ja tahhükardia (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

Vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel ning opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Enamik neist seedetraktiga seotud kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja leevenesid raviga. Ravi ajal naldemediini 200 mikrogrammiga tekkinud seedetraktiga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus platseeboga võrreldes oli vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel vastavalt 3,2% ja 1% ning opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidel vastavalt 4,5% ja 0%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terved vabatahtlikud

Kliinilistes uuringutes manustati tervetele vabatahtlikele naldemediini ühekordseid annuseid kuni 100 mg ja korduvaid annuseid kuni 30 mg ööpäevas 10 päeva jooksul. Tähtsamat seadetraktiga seotud kõrvaltoimete, sealhulgas kõhuvalu, kõhulahtisuse ja iivelduse annusest sõltuvat suurenemist. Need olid kerge või mõõduka raskusastmega ja leevenesid.

Opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsiendid

Opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidele on kliinilistes uuringutes manustatud naldemediini ühekordseid annuseid (0,01 mg kuni 3 mg) ja korduvaid annuseid 0,4 mg ööpäevas. Ühel naldemediini ühekordse annuse 1 mg võtnud patsiendil tekkis raske ravimi ärajätusündroom, sealhulgas iiveldus ja kõhukrambid, ja talle manustati iivelduse vastu esomeprasooli ja ondansetrooni ning kõhukrampide leevendamiseks midasolaamvesinikkloriidi. Sümptomid leevenesid. Kliinilistes uuringutes suurenes opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel, kellele manustati 4 nädala jooksul 0,4 mg ööpäevas (kahekordne soovitatav annus), sageli seadetraktiga seotud kõrvaltoimete, sealhulgas kõhulahtisuse ja kõhuvalu esinemissagedus 1...2 päeva möödumisel esimesest annusest.

Ravi

Naldemediini spetsiifiline antidoot puudub. Hemodialüüs naldemediini kehast ei eemalda. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida opioidide ärajätusündroomi potentsiaalsete tunnuste ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.4) ja kasutada sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõhukinnisuse vastased ained, perifeersed opioidireseptori antagonistid, ATC-kood: A06AH05.

Toimemehhanism

Naldemediin on opioidide müü-, delta- ja kappi-opioidreceptoritega seondumise antagonist. Naldemediin toimib kudedes, näiteks seadetraktis, perifeerse toimega müü-opioidreseptori antagonistina, vähendades opioidide kõhukinnisust põhjustavat toimet, pööramata tagasi opioidide kesknärvisüsteemi poolt vahendatavaid toimeid. Naldemediin on naltreksooni derivaat, millele lisatud külghel suurendab selle molekulmassi ja pooluste pindala, vähendades sellega aine võimet läbida vere-aju barjääri: soovitatavas annuses tungib naldemediin eeldatavalt kesknärvisüsteemi ebaolulisel määral. Peale selle on naldemediin P-glükoproteiini (P-gp) väljavoolu transporteri substraat, mis võib osaliselt vähendada ka naldemediini tungimist kesknärvisüsteemi. Selle põhjal avaldab naldemediin opioididele kõhukinnisusevastast toimet, pööramata tagasi nende kesknärvisüsteemi poolt vahendatavaid valuvaigistavaid toimeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naldemediini ohutus ja efektiivsus on määratud kindlaks vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega ning opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidel.

Kliinilised uuringud vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel

Naldemediini ohutust ja efektiivsust hinnati kahes identses 12-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (uuringud V9231 ja V9232), milles kasutati naldemediini ilma lahtistiteta, ja kolmandas, pikaajalises 52-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring V9235), milles naldemediini kasutati vähiga mitteseotud kroonilise valuga ja opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel koos pideva lahtistite kasutamisega või ilma.

Osalemise tingimustele vastasid patsiendid, kellele manustati vähemalt 4 nädalat enne uuringusse kaasamist püsivalt opioidi morfiiniga samaväärses ööpäevases annuses ≥ 30 mg ja kellel oli oma sõnul opioiididest põhjustatud kõhukinnisus.

Uuringutes V9231 ja V9232 leidis opioiididest põhjustatud kõhukinnisus kinnitust 2-nädalasel sissejuhataval perioodil ja oli määratletud kokku mitte rohkem kui 4 spontaanse sooletühjendusena 14 järjestikusel päeval ja < 3 spontaanse sooletühjendusena nädalas, mille puhul vähemalt 25%-ga spontaansetest sooletühjendustest kaasnes üks või mitu järgmistest seisunditest: (1) pingutamine, (2) kõva või tombuline väljaheide; (3) puuduliku sooletühjenduse tunne; ja (4) anorektaalse takistuse/sulguse tunne. Uuringus V9235 leidis opioiididest põhjustatud kõhukinnisus kinnitust 2-nädalasel sissejuhataval perioodil ja oli määratletud kokku mitte rohkem kui 4 spontaanse sooletühjendusena 14 järjestikusel päeval ja < 3 spontaanse sooletühjendusena nädalas.

Spontaanset sooletühjendust määratleti sooletühjendusena, millele eelnenud 24 tunni jooksul ei ole võetud päästvat lahtistit.

Uuringutesse V9231 ja V9232 kaasati patsiendid, kes ei kasutanud lahtisteid või olid nõus lõpetama skriinimise ajaks lahtistite võtmise ja kasutama skriinimis- ja raviperioodil ainult neile antud päästvaid lahtisteid. Kõik uuringus osalejad olid kasutanud varem opioiididest põhjustatud kõhukinnisuse raviks lahtisteid. Uuringus V9235 lubati patsientidel, kes olid kasutanud skriinimise ajal püsivat lahtistite raviskeemi (52,4%), jätkata uuringu ajal muutusteta sama raviskeemi. Kõigi kolme uuringu sissejuhataval ja raviperioodil kasutati päästva lahtistina bisakodüüli, kui patsiendil ei olnud esinenud sooletühjendust 72 tunni jooksul, ning osalejatel oli lubatud üks kord klistiiri kasutada, kui neil ei olnud 24 tunni jooksul pärast bisakodüüli võtmist ikka sooletühjendust esinenud.

Patsiente, kelle puhul oli tõendeid olulistest seedetrakti struktuurilistest kõrvalekalletest, neisse uuringutesse ei kaasatud.

Kokku 547 patsienti uuringus V9231, 551 patsienti uuringus V9232 ja 1246 patsienti uuringus V9235 randomiseeriti suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati 200 mikrogrammi naldemediini või platseebot üks kord ööpäevas uuringutes V9231 ja V9232 12 nädala jooksul ja uuringus V9235 52 nädala jooksul.

Uuringus osalejate keskmine vanus kolmes uuringus V9231, V9232 ja V9235 oli 53,2 aastat; 14,8% olid 65-aastased või vanemad; 62,0% olid naised; 80,2% olid euroopiidsest rassist.

Uuringus V9231 olid kolm kõige sagedamat tüüpi valu seljavalu (62,0%); kaelavalu (8,3%) ja osteoartriit (5,3%). Uuringus V9232 olid nendeks seljavalu (53,6%); valu (10,2%) ja artralgia (7,8%). Uuringus V9235 olid kolm kõige sagedamat tüüpi valu seljavalu (58,0%); osteoartriit (9,5%) ja kaelavalu (8,1%).

Enne uuringusse kaasamist olid patsiendid kasutanud oma praegust opioidi keskmiselt 5 aastat. Uuringutes V9231, V9232 ja V9235 osalevad patsiendid võtsid erinevaid opioide. Keskmine ravieelne morfiiniga samaväärne opioidi ööpäevane annus oli uuringutes V9231, V9232 ja V9235 vastavalt 132,42 mg, 120,93 mg ja 122,06 mg. Keskmine ravieelne spontaansete sooletühjenduste arv oli uuringutes V9231, V9232 ja V9235 vastavalt 1,31, 1,17 ja 1,60.

Uuringute V9231 ja V9232 esmane tulemusnäitaja oli uuringus osalejate osakaal, kes saavutasid spontaansete sooletühjenduste suhtes ravivastuse, mida määratleti ≥ 3 spontaanse sooletühjendusena nädalas ja ≥ 1 spontaanse sooletühjendusena nädalas ravieelsega võrreldes vähemalt 9 uuringunädalal 12-st ja 3 nädalal viimasest 4 nädalast. Uuringu V9235 esmane efektiivsusealane tulemusnäitaja oli sooletühjenduste sageduse muutus nädalas 12., 24., 36. ja 52. nädalaks.

Uuringute V9231 ja V9232 esmaste tulemusnäitajate osas olid naldemediini ravirühmas platseeboga võrreldes statistiliselt olulised erinevused (vt tabel 3).

Uuringutes V9231 ja V9232 oli 4 teisest tulemusnäitajat (vt tabel 3).

Tabel 3. Uuringute V9231 ja V9232 kliinilised tulemused

	V9231		V9232	
	Naldemediin (N = 273)	Platseebo (N = 272)	Naldemediin (N = 276)	Platseebo (N = 274)
Spontaansete sooletühjenduste osas ravivastuse saavutanud uuringus osalejate osakaal	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Ravi erinevus	13,0% (95% usaldusvahemik: 4,8%, 21,3%, p = 0,0020*)		18,9% (95% usaldusvahemik: 10,8%, 27,0%, p < 0,0001*)	
Muutus spontaansete sooletühjenduste sageduses nädalas (vähimruutude keskmine)				
Ravieelselt tasemelt kuni 2 viimase ravinädalani**	3,42	2,12	3,56	2,16
Ravieelselt tasemelt kuni 1. nädalani**	3,48	1,36	3,86	1,69
Muutus täielike spontaansete sooletühjenduste sageduses nädalas (vähimruutude keskmine)				
Ravieelselt tasemelt kuni 2 viimase ravinädalani**	2,58	1,57	2,77	1,62
Muutus pingutuseta spontaansete sooletühjenduste sageduses nädalas (vähimruutude keskmine)				
Ravieelselt tasemelt kuni 2 viimase ravinädalani***	1,46	0,73	1,85	1,10

*Statistiliselt oluline: p-väärtused Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal.

** p < 0,0001

*** Uuringus V9231 oli p = 0,0003 ja uuringus V9232 oli p = 0,0011.

Uuringus V9235 hinnati naldemediini efektiivsust võrreldes platseeboga teiseste tulemusnäitajatena sooletühjenduste sageduse põhjal, nagu tabelis 4 näidatud.

Tabel 4. Muutus sooletühjenduste sageduses nädalas igaks visiidiks ravieelsega võrreldes (vähimruutude keskmine) uuringu V9235 ravikavatuslikus populatsioonis

	Naldemediin (N = 621)	Platseebo (N = 620)
Sooletühjenduste keskmine ravieelne sagedus	2,02	2,02
Muutus sooletühjenduste sageduses nädalas		
12. nädal*	3,70	2,42
24. nädal*	3,77	2,77
36. nädal*	3,88	2,88
52. nädal*	3,92	2,92

* nominaalne p ≤ 0,0001

Efektiivsust ja ohutust hinnati ka lahtistitega ebapiisava ravivastuse saanute ja lahtistitega ebapiisava ravivastuse mittesaanute alarühmades.

Uuringutes V9231 ja V9232 loeti lahtistitega ebapiisava ravivastuse saanuteks patsiente, kes samaaegselt kasutatavate ravimite andmete põhjal olid kasutanud lahtisteid enne uuringusse kaasamist, ning patsiente, kes olid lõpetanud nende kasutamise 30 päeva enne skriinimist ning kellel oli enda sõnul opioididest põhjustatud kõhukinnisus.

Peale selle loeti lahtistitega ebapiisava ravivastuse mittesaanuteks patsiente, kes ei olnud 30 päeva enne skriinimist lahtisteid kasutanud ja kasutasid skriinimise ajal või pärast skriinimist ainult päästvat lahtistit. Uuringute V9231 ja V9232 koondarvestuses oli lahtistitega ebapiisava ravivastuse saanud patsientide ja lahtistitega ebapiisava ravivastuse mittesaanud patsientide alarühmades vastavalt 629 patsienti (naldemediin: 317 ja platseebo: 312) ja 451 (naldemediin: 223 ja platseebo: 228). Kõik uuringus osalejad võtsid mingil ajal enne uuringutega V9231 või V9232 liitumist opioididest põhjustatud kõhukinnisuse raviks lahtisteid.

Lahtistitega ebapiisava ravivastuse saanud patsientide alarühmas täheldati naldemediini kasutamisel ravivastusega patsientide suuremat osakaalu (46,4%) võrreldes platseeboga (30,2%) ning rühmadevaheline erinevus (16,2%) oli statistiliselt oluline ($p < 0,0001$).

Lahtistitega ebapiisava ravivastuse mittesaanud patsientide alarühmas täheldati sarnaselt lahtistitega ebapiisava ravivastuse saanud patsientide alarühmaga naldemediini kasutamisel ravivastusega patsientide suuremat osakaalu (54,3%) võrreldes platseeboga (38,9%) ning rühmadevaheline erinevus (15,6%) oli statistiliselt oluline ($p = 0,0009$).

Uuringus V9235 näitasid pikaajalise efektiivsuse andmed, mida määratleti sooletühjenduste sageduse muutusena 52. nädalaks ravieelsega võrreldes ja mida hinnati teisese tulemusnäitajana, et naldemediini rühma kuuluvatel uuringus osalejatel paranes sooletühjenduste arv võrreldes platseeborühma kuuluvate uuringus osalejatega nii lahtistitega ebapiisava ravivastuse saanud uuringus osalejate (3,10 vs 1,90, $p = 0,0210$) kui ka lahtistitega ebapiisava ravivastuse mittesaanud uuringus osalejate (4,26 vs 3,39, $p = 0,1349$) alarühmas.

Kliinilised uuringud opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidel

Naldemediini ohutust ja efektiivsust hinnati 2 randomiseeritud, topeltpimedas ja platseebokontrolliga uuringus (V9222 ja V9236) opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidel.

Uuringus osalemiseks pidid patsiendid olema kasutanud opioide ≥ 14 päeva enne skriinimist ja olema kasutanud neid stabiilses annuses. Uuringud koosnesid 2-nädalasest skriinimisperioodist, 2-nädalasest raviperioodist ja 4-nädalasest järelkontrolli perioodist. Skriinimisvisiidi ajal lahtistiravi saanud patsiendid pidid seda kuni raviperioodi lõpuni stabiilses annuses jätkama. Patsientidel oli lubatud kasutada vajaduse korral päästvat lahtistit või päästvaid lahtisteid olenemata sellest, et nad kasutasid ravieelselt lahtisteid stabiilses annuses (välja arvatud 24 tunni jooksul enne raviperioodi algust).

Uuringutes V9222 ja V9236 kinnitati opioididest põhjustatud kõhukinnisuse olemasolu 2-nädalasel sissejuhataval perioodil ning seda määratleti ≤ 5 spontaanse sooletühjendusena 14 järjestikusel päeval enne randomiseerimist ja ≥ 1 järgmise soolestikuga seotud sümptomi kaasnemisena $\geq 25\%$ -ga kõigist sooletühjendustest olenemata päästvate lahtistite kasutamisest: pingutus sooletühjenduse ajal, ebapiisava sooletühjenemise tunne, kõva väljaheide või väikesed pabulad.

Uuringutes V9222 ja V9236 oli osalejate keskmine vanus 64,3 aastat; 51,8% olid 65-aastased või vanemad; 39,4% olid naised ja 97,1% jaapanlased.

Opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientidele manustati 2 nädala jooksul naldemediini 200 mikrogrammi või platseebot. Uuringu V9236 esmane tulemusnäitaja ja uuringu V9222 teisene tulemusnäitaja ilma mitmesuse suhtes kohandamiseta oli spontaansete sooletühjenduste osas ravivastuse saavutanute osakaal 2-nädalasel raviperioodil. Ravivastusega patsiendina määratleti patsienti, kellel oli ≥ 3 spontaanset sooletühjendust nädalas ja nende sagedus suurenes 2-nädalasel raviperioodil ravieelsega võrreldes ≥ 1 spontaanse sooletühjenduse võrra nädalas.

Tabel 5. Spontaansete sooletühjenduste osas ravivastuse saavutanud opioididest põhjustatud kõhukinnisusega vähipatsientide osakaal 2 nädalasel raviperioodil (uuringud V9222 ja V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemediin (N = 58)	Platseebo (N = 56)	Ravi erinevus [95% usaldus vahemik]	Naldemediin (N = 97)	Platseebo (N = 96)	Ravi erinevus [95% usaldus vahemik]
Ravivastusega patsiendid, 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-väärtus*			< 0,0001			< 0,0001

*Statistiliselt oluline: p-väärtused põhinevad hii-ruudu testil.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rizmoic'iga läbi viidud uuringute tulemused opioididest põhjustatud kõhukinnisusega laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Naldemediini imendumisajal saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon tühja kõhuga ligikaudu 0,75 tunniga. Naldemediini absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks määratud. Naldemediini hinnanguline absoluutne biosaadavus on vahemikus 20% kuni 56%.

Toidul kliiniliselt oluline mõju puudub. Täis kõhuga maksimaalne plasmakontsentratsioon vähenes 35% ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni oli tühja kõhuga 0,75 tundi ja täis kõhuga 2,5 tundi, kuid toidu mõju plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alusele pindalale ei täheldatud. Nende andmete põhjal võib naldemediini võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Naldemediin seondub tugevalt seerumi valkudega, valdavalt inimese seerumi albumiiniga ja vähemal määral α 1-happeline glükoproteiini ja gammaglobuliiniga, valkudega seondumise keskmine osakaal inimestel on 93,2%. Jaotusmaht on ligikaudu 155 liitrit.

Biotransformatsioon

Põhiliselt metaboliseerib CYP3A naldemediini nornaldemediiniks ning vähemal määral metaboliseerib UGT1A3 seda naldemediin 3 G-ks.

Pärast [14C]-märgistusega naldemediini suukaudset manustamist oli esmane metaboliit vereplasmas nornaldemediin, mille suhteline kontsentratsioon oli naldemediiniga võrreldes ligikaudu 9 kuni 13%. Naldemediin 3-G oli plasmas väheoluline metaboliit, mille suhteline kontsentratsioon oli naldemediiniga võrreldes vähem kui 3%.

Naldemediin ka lõhustub seedetraktis bensamidiiniks ja naldemediin-karboksüülhappeks.

In vitro uuringutes naldemediin kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeerinud põhilisi CYP ensüüme (sealhulgas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A või CYP4A11 isosüümid) ning ei ole transporterite OCT1, OCT2, BCRP, P gp, MATE1, MATE2 K või BSEP inhibiitor. Naldemediin ei põhjustanud CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 isosüümid olulist indutseerimist. Seetõttu ravi naldemediiniga eeldatavalt ei mõjuta samaaegselt manustatavate ravimite, mis on nende ensüümid ja transporterite substraadid, farmakokineetikat. *In vitro* andmed näitasid ka, et naldemediin ei ole transporterite OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ja OAT3 otsene inhibiitor.

Eritumine

Naldemediini lõplik eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 11 tundi ja naldemediini kogukliirens on 8,4 l/h. Pärast radiomärgistusega naldemediini suukaudset manustamist eritus uriini ja väljaheitega vastavalt 57,3% ja 34,8% annusest [oksadiasool 14C]-naldemediinina ja vastavalt 20,4% ja 64,3% annusest eritus [karbonüül 14C]-naldemediinina. Ligikaudu 20% naldemediinist eritub muutumatul kujul uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 0,1 kuni 100 mg suurenesid maksimaalne plasmakontsentratsioon ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala peaaegu annusega proportsionaalselt. Pärast korduvate annuste manustamist üks kord ööpäevas tühja kõhuga 10 päeva jooksul täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera aluse pindala vähest (1- kuni 1,3-kordset) akumuleerumist.

Farmakokineetika alarühmades

Vanus, sugu, kehakaal ja rass

Naldemediini kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilises analüüsis vanuse, soo, kehakaalu ega rassi kliiniliselt olulist mõju naldemediini farmakokineetikale ei täheldatud.

Naldemediini farmakokineetikat lastel ei ole uuritud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Naldemediini farmakokineetikat pärast ühekordse 200-mikrogrammise annuse manustamist uuriti kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega või hemolüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega uuringus osalejatel ja seda võrreldi farmakokineetikaga normaalse neerufunktsiooniga tervetel uuringus osalejatel.

Naldemediini farmakokineetika kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega või hemolüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega uuringus osalejatel oli sarnane farmakokineetikaga normaalse neerufunktsiooniga tervetel uuringus osalejatel.

Naldemediini plasmakontsentratsioonid dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega uuringus osalejatel olid sarnased olenemata naldemediini manustamisest kas enne või pärast hemodialüüsi, mis näitas, et hemodialüüs naldemediini verest ei eemaldanud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustuse mõju naldemediini ühekordse 200-mikrogrammise annuse farmakokineetikale uuriti uuringus osalejatel, kelle maksakahjustus oli liigitatud kergeks (Child-Pugh' klass A) või mõõdukaks (Child-Pugh' klass B), ning võrreldi mõjuga normaalse maksafunktsiooniga tervetel uuringus osalejatel. Naldemediini farmakokineetika kerge või mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel oli sarnane farmakokineetikaga normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel. Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' klass C) mõju naldemediini farmakokineetikale ei hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning embrüo ja loote arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide fertiilsuse ja embrüo varase arengu uuringus täheldati annuse 10 mg/kg ööpäevas ja suuremate annuste kasutamisel innaaja pikenemist, kuid mitte annusel 1 mg/kg ööpäevas (12 korda suurem kontsentratsioonist [AUC_{0-24h}] inimestel suukaudse annuse 200 mikrogrammi kasutamisel). Toimet innaaja tsüklile ei loeta kavandatud raviannuse puhul kliiniliselt asjakohaseks. Kõrvaltoimeid isas- või emasloomade fertiilsusele ja reproduktsioonivõimele annuse kuni 1000 mg/kg ööpäevas korral (üle 16 000 korda suurem kontsentratsioonist [AUC_{0-24h}] inimestel suukaudse annuse 200 mikrogrammi kasutamisel) ei täheldatud.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus suri annuse 1000 mg/kg ööpäevas kasutamisel üks emasloom poegimisel ning annuste 30 ja 1000 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati imetamise halvenemist, kaaluübe supressiooni ja toitumise vähenemist. Annuste 30 ja 1000 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati 4. päeval pärast sündi elujõulisuse indeksi vähenemist ja annuse 1000 mg/kg ööpäevas kasutamisel järglastel väliskõrva eraldumise viivitust. Annuse 1 mg/kg ööpäevas (12 korda suurem kontsentratsioonist [AUC_{0-24h}] inimestel suukaudse annuse 200 mikrogrammi kasutamisel) korral kõrvaltoimeid pre- ja postnataalse arengule ei esinenud.

Tiinetel rottidel [karbonüül 14C]-naldemediinist pärineva radioaktiivsuse edasikandmist platsenta kaudu ei täheldatud. [Karbonüül 14C]-naldemediinist pärinev radioaktiivsus eritus lakteerivate rottide piima.

Toksilisuse uuringus noorte rottidega suurenes noorloomadel kontsentratsioon (PND 10) sama annusetaseme korral võrreldes täiskasvanud loomadega (2,3- kuni 7,4-kordselt). Kõikide annuste korral täheldati emastel rottidel munasarjades lisaks innatsükli häiretele, rinnanäärme hüperplaasiale ja tuperrakkude limaeritumisele, mida oli täiskasvanud loomadel juba täheldatud, uudseid histopatoloogilisi leide munasarjades (tertsiaarsete folliiklite / kollaskeha tsüstid) (väikseim testitud annus vastas kontsentratsioonipiirile 6 või rohkem olenevalt noorloomade vanusest). Samuti täheldati tupe avanemist kolm päeva varem, mis näitas suguküpsuse varasemat saabumist, kuid ainult suurte kontsentratsioonide korral, mis loeti olevat piisavalt suuremad maksimaalsest inimesel kasutatavast kontsentratsioonist suukaudse annuse 200 mikrogrammi kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

mannitool
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos
talk
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblister, milles on 7 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Pakendi suurus on 7, 28 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1291/001
EU/1/18/1291/002
EU/1/18/1291/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) bv
Appelhof 13
NL-8465 RX Oudehaske
8465 RX Oudehaske
Holland

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) bv
Neptunus 12
NL-8448 CN Heerenveen
8448 CN Heerenveen
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rizmoic 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
naldemediin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mikrogrammi naldemediini (tosilaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1291/001 7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1291/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1291/003 84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rizmoic

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rizmoic 200 mikrogrammi tabletid
naldemediin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shionogi

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rizmoic 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid Naldemediin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rizmoic ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rizmoic'i kasutamist
3. Kuidas Rizmoic'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rizmoic'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rizmoic ja milleks seda kasutatakse

Rizmoic sisaldab toimeainena naldemediini.

See on ravim, mida kasutatakse opioidsete valuvaigistite (nt morfiin, oksükodoon, fentanüül, tramadool, kodeiin, hüdro morfoon, metadoon) põhjustatud kõhukinnisuse raviks täiskasvanutel.

Teie opioidne valuvaigisti võib põhjustada teil järgmisi sümptomeid:

- sooletühjenduste harvenemine;
- kõva väljaheide;
- kõhuvalu;
- valu pärasooles kõva väljaheite väljasurumisel;
- pärast väljaheite väljumist tunne, et sool ei ole veel tühjenenud.

Rizmoic'i võib kasutada opioidravimeid vähivalu korral või pikaajalise vähiga mitteseotud valu tõttu kasutatavatel patsientidel pärast nende varasemat ravi lahtistitega.

2. Mida on vaja teada enne Rizmoic'i kasutamist

Ärge võtke Rizmoic'i:

- kui olete naldemediini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on soolesulgus või -perforatsioon või suur oht soolesulguse tekkimiseks, sest sulgus võib põhjustada sooleseina mulgustumist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Rizmoic'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rizmoic'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on haigus, mis võib kahjustada teie sooleseina:
 - maohaavand;
 - suurenenud jämesool haiguse tõttu, mida nimetatakse Ogilvie sündroomiks;
 - divertikuliit (soolepõletikuga haigus);
 - soole- või kõhukelmevähk. Kõhukelme on teie soolepiirkonna sisekest;
 - rasket seedetrakti põletikku põhjustav haigus, nt Crohni tõbi;
- teil on aju või kesknärvisüsteemi vähk, hulgiskleroos või Alzheimeri tõbi. Kui teil on need haigused ja tekivad opioidide ärajätusümptomid (vt lõik 4) või kui teie opioidravim enam valu ei vaigista, võtke kohe ühendust oma arstiga;
- teil on olnud viimase 3 kuu jooksul südameinfarkt või on olnud muid raskeid südamehäireid, mis põhjustavad igapäevaseid sümptomeid;
- kui teil on raske maksahaigus, näiteks alkoholne maksahaigus, maksa viirusinfektsioon või maksafunktsiooni kahjustus;
- kui võtate teatavaid ravimeid, näiteks itrakonasooli seeninfektsioonide raviks või antibiootikumi rifampitsiini, mida kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks. Vt „Muud ravimid ja Rizmoic“.

Kui mõni eeltoodud hoiatustest puudutab teid või teil on selle suhtes kahtlusi, pidage enne Rizmoic'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rizmoic'i võtmise ajal pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil tekib **raske, püsiv või tugevnev kõhuvalu**, sest see võib olla sooleseina mulgustumise sümptom. Pidage kohe nõu oma arstiga ja lõpetage Rizmoic'i võtmine;
- kui teil tekivad **opioidi ärajätusündroomi sümptomid** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), mis võivad tekkida minutite kuni mitme päeva jooksul pärast sellise ravimi võtmist nagu Rizmoic. Opioidi ärajätusümptomite tekkimisel lõpetage Rizmoic'i võtmine ja võtke ühendust oma arstiga;
- kui teil tekib **raske kõhulahtisus või kõhuvalu**, öelge seda oma arstile, et arst saaks teid jälgida ja ravida teid vajaduse korral rehüdreerimise teel ja sobivate ravimite kasutamisega.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei sobi alla 18 aasta vanustele lastele ega noorukitele, sest selle ravimi toimed lastele ja noorukitele ei ole teada.

Muud ravimid ja Rizmoic

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- rifampitsiin, klaritromütsiin või telitromütsiin (antibiootikumid)
- itrakonasool või ketokonasool (seeninfektsioonide ravimid)
- ritonaviir, indinaviir või sakvinaviir (HIV-infektsiooni ravimid)
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal (epilepsiaravimid)
- naistepuna (*Hypericum perforatum*), taimne depressiooniravim

Nende ravimite kasutamine koos Rizmoic'iga võib mõjutada naldemediini toimet või suurendada selle kõrvaltoimeid.

Rizmoic koos joogiga

Rizmoic'i võtmise ajal ei tohi juua suurtes kogustes greibimahla.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Selle ravimi toimed rasedatele ei ole teada. Teie arst annab teile nõu, kas võite kasutada Rizmoic'i raseduse ajal.

Ärge imetage last ravi ajal Rizmoic'iga, sest ei ole teada, kas naldemediin eritub rinnapiima. Teatage arstile, kui te imetate last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rizmoic ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Rizmoic sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, s.t on põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Rizmoic'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitatav annus on üks 200-mikrogrammine tablett, mida võetakse üks kord ööpäevas.
- Rizmoic'i võib võtta koos lahtistitega või ilma.
- Rizmoic'i võib võtta päeva jooksul ükskõik millisel ajal, koos toiduga või söögikordade vahel. Kui aga olete ravimi kasutamist alustanud, võtke seda iga päev ligikaudu samal ajal.
- Enne Rizmoic'i kasutamise alustamist ei ole vaja teie opioidravimi annust muuta.

Kui te lõpetate oma opioidravimi võtmise

Pärast opioidse valuvaigisti kasutamise lõpetamist peate Rizmoic'i võtmise lõpetama.

Kui te võtate Rizmoic'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtsite Rizmoic'i rohkem kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse. Teid jälgitakse opioidi ärajätusümptomite suhtes (vt lõigus 2 "Hoiatused ja ettevaatusabinõud" ja lõik 4).

Kui te unustate Rizmoic'i võtta

Kui olete Rizmoic'i tableti vahele jätnud, võtke see kohe, kui teile meenub.

Kui aga teie järgmise annuseni on jäänud vähem kui 12 tundi, jätke vahelejäänud annus võtmata ja võtke järgmine tablett ettenähtud ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rizmoic'i võtmise

Kui lõpetate Rizmoic'i võtmise ja jätkate opioidravimi kasutamist, võib teil tekkida taas kõhukinnisus. Kui lõpetate Rizmoic'i võtmise, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Rizmoic'i võtmine ja võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekib samal päeval 3 või rohkem järgmist opioidi ärajätu sümptomit:

- masendustunne
- iiveldus või oksendamine
- lihasevalu
- silmade vesisus või eritis ninast
- pupillide laienemine
- nahakarvade püstitõusmine
- higistamine
- kõhulahtisus
- haigutamine
- palavik
- unetus

Selle ravimi kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Kui teil ravitakse vähiga mitteseotud kroonilist valu opioidraviga.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- Tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel lõpetage Rizmoic'i võtmine ja pöörduge arsti poole või otse haiglasse. Tõsised allergilised reaktsioonid on: käte, jalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte või kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust, nahasügelust ja nõgestõbe.

Sage:

- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- iiveldus
- oksendamine

Kui teid ravitakse vähi opioidraviga.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus

Sage:

- kõhuvalu

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rizmoic'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistritel pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rizmoic sisaldab

- Üks tablett sisaldab 200 mikrogrammi naldemediini (tosilaadina).
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: mannitool, naatriumkroskarmelloos (vt lõigus 2 „Rizmoic sisaldab naatriumi“) ja magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, talk ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Rizmoic välja näeb ja pakendi sisu

Rizmoic on ümmargune, ligikaudu 6,5 mm diameetriga kollane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk '222' ja Shionogi logo ning teisel küljel '0.2'.

Ravim on saadaval alumiiniumblistrites, mis sisaldavad 7 või 14 tabletti.

Pakendi suurus on 7, 28 või 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Holland

Tootja

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12,
Heerenveen,
8448CN,
Holland

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13,
Oudehaske,
8465RX,
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, FR, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK
Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ:
+31 (0) 20 703 8327
contact@shionogi.eu

DE
Shionogi GmbH
Tel: +49 (0)89 2109 3049
kontakt@shionogi.eu

ES
Shionogi SLU
Tel: +34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

IT
Shionogi Srl
Tel: +39 06 94 805 118
contattaci@shionogi.eu

UK

Shionogi Limited

Tel: +44 (0)20 3053 4190

contact@shionogi.eu

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.