

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rizmoic 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mikrogram naldemedin (som tosylat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Rund, ca. 6,5 mm i diameter, gul tablet præget med '222' og Shionogi-logo på den ene side og med '0.2' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rizmoic er indiceret til behandling af opioid-induceret forstoppelse (*opioid-induced constipation*, OIC) hos voksne patienter, som tidligere er blevet behandlet med et afføringsmiddel.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af naldemedin er 200 mikrogram (én tablet) dagligt.

Rizmoic kan bruges med eller uden afføringsmiddel/-midler. Det kan tages på et vilkårligt tidspunkt på dagen, men det anbefales at tage det på samme tid hver dag.

Det er ikke nødvendigt at ændre det analgetiske doseringsprogram, før Rizmoic påbegyndes.

Rizmoic skal seponeres, hvis behandlingen med smertelindrende opioide lægemidler seponeres.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

På grund af den begrænsede terapeutiske erfaring hos patienter i alderen 75 år og ældre bør behandling med naldemedin påbegyndes med forsigtighed hos denne aldersgruppe.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

På grund af den begrænsede terapeutiske erfaring, bør patienter med svært nedsat nyrefunktion overvåges klinisk, når de påbegynder behandling med naldemedin.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion.

Bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Smertelindrende opioide lægemidler

Der er begrænset erfaring hos patienter, der behandles med smertelindrende opioidt/opioide lægemiddel/-midler ved daglige doser på over, hvad der svarer til 400 mg morfin. Der er ingen

erfaring hos patienter, der behandles for forstoppelse induceret af partielle opioide μ -agonister (f.eks. buprenorphin).

Pædiatrisk population

Naldemedins sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Rizmoic skal tages én gang dagligt sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med kendt eller formodet mave-tarm-obstruktion eller -perforation eller patienter med en øget risiko for tilbagevendende obstruktion på grund af risikoen for mave-tarm-perforation (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mave-tarm-perforation

Der er blevet rapporteret tilfælde af mave-tarm-perforation efter markedsføring, herunder dødelige tilfælde, hvor naldemedin blev anvendt til patienter, som havde en øget risiko for mave-tarm-perforation (f.eks. divertikulær sygdom og underliggende maligniteter i mave-tarm-kanalen eller peritoneale metastaser).

Naldemedin må ikke anvendes til patienter med kendt eller mistænkt mave-tarm-obstruktion eller til patienter med en øget risiko for tilbagevendende obstruktion på grund af muligheden for en mave-tarm-perforation (se pkt. 4.3). Der bør udvises forsigtighed ved brugen af naldemedin hos patienter med tilstande, der kan føre til en nedsat integritet af mave-tarm-væggen (f.eks. mavesår, Ogilvies syndrom, malignitet i mave-tarm-kanalen, Crohns sygdom). Det samlede benefit/risk-forhold for hver patientskal tages i betragtning. Patienterne skal overvåges for udvikling af svære, vedvarende eller forværrede abdominalsmerter. Hvis der er formodning om obstruktion eller perforation, skal naldemedin seponeres (se pkt. 4.3).

Gastrointestinale bivirkninger

Abdominale bivirkninger (f.eks. abdominalsmerter, opkastning og diarré) er blevet rapporteret med Rizmoic. Patienterne skal rådes til at indberette svære, vedvarende eller forværrede symptomer til deres læge. I tilfælde af svær diarré eller svære mavesmerter skal patienten overvåges og behandles for dehydrering med rehydrering og passende behandling efter behov (se pkt. 4.8).

Opioidabstinenssyndrom

Opioidabstinenssyndrom er en gruppe af tre eller flere af de følgende tegn eller symptomer: dysfori, kvalme eller opkastning, muskelsmerter, lakrimation eller rhinorré, pupildilatation eller piloerektion eller svedtendens, diarré, gaben, feber eller insomni. Opioidabstinenssyndrom udvikler sig typisk i løbet af minutter til flere dage efter administration af en opioidantagonist. Der bør udvises forsigtighed, når opioider seponeres. Patienter skal rådes til at seponere naldemedin og kontakte lægen, hvis der opstår opioid abstinenssyndrom. Der er rapporteret tilfælde af muligt opioidabstinenssyndrom i det kliniske program med naldemedin (se pkt. 4.8).

Patienter med forstyrrelser i blod-hjernebarrieren (f.eks. primære hjernemaligniteter, metastaser i centralnervesystemet (CNS) eller andre inflammatoriske tilstande, aktiv multipel sklerose og fremskreden Alzheimers sygdom) kan have en øget risiko for opioidabstinenssyndrom eller nedsat analgesi. Det samlede benefit/risk-forhold for naldemedin skal overvejes hos disse patienter med nøje overvågning for symptomer på opioidabstinenssyndrom.

Patienter med kardiovaskulære sygdomme

Naldemedin er ikke blevet undersøgt i det kliniske studieprogram hos patienter med en nylig anamnese på myokardieinfarkt, apopleksi eller transitorisk iskæmisk anfald inden for de sidste 3 måneder før screeningen. Disse patienter skal overvåges klinisk, mens de tager Rizmoic.

Et QTc-studie, der blev udført med naldemedin hos raske frivillige, indikerede ikke nogen forlængelse af QT-intervallet. Patienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom blev ikke ekskluderet fra det kliniske studieprogram med naldemedin, hvor de mest almindeligt rapporterede risikofaktorer var et BMI ≥ 30 kg/m², en medicinsk anamnese med hypertension og/eller dyslipidæmi.

Svært nedsat leverfunktion

Naldemedin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Naldemedin bør ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Anvendelse sammen med potente CYP3A-hæmmere og -induktorer

Anvendelse af naldemedin sammen med potente CYP3A-hæmmere (f.eks. grapefrugtjuice, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telithromycin og clarithromycin) fører til en øget eksponering for naldemedin og kan øge risikoen for bivirkninger. Anvendelse sammen med potente CYP3A-hæmmere bør undgås.

Anvendelse af naldemedin sammen med potente CYP3A-induktorer (f.eks. prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), rifampin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) fører til en reduktion i eksponeringen for naldemedin og kan reducere naldemedins virkning. Anvendelse sammen med potente CYP3A-induktorer anbefales ikke (se pkt. 4.5). Anvendelse af naldemedin sammen med moderate CYP3A-induktorer (f.eks. efavirenz) er ikke klarlagt, og det bør anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.5).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på naldemedin

Naldemedin metaboliseres primært af CYP3A med et vist bidrag fra UGT1A3, og det er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) (se pkt. 5.2).

Interaktioner med CYP3A-hæmmere

Itraconazol, en potent CYP3A-hæmmer, øgede eksponeringen for naldemedin med 2,9 gange, hvilket kan medføre en øget risiko for bivirkninger.

Anvendelse sammen med potente CYP3A-hæmmere, såsom grapefrugtjuice, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telithromycin og clarithromycin, bør undgås. Hvis det ikke kan undgås at anvende naldemedin sammen med potente CYP3A-hæmmere, skal der overvåges for bivirkninger (se pkt. 4.4).

Anvendelse sammen med moderate CYP3A-hæmmere, såsom fluconazol, kan øge plasmakoncentrationen af naldemedin. Hvis det anvendes sammen med moderate CYP3A-hæmmere, skal der overvåges for bivirkninger.

Der er ingen interaktionsrisiko ved anvendelse sammen med svage CYP3A-hæmmere.

Interaktion med potente og moderate CYP3A-induktorer

Rifampicin, en potent CYP3A-induktor, reducerede eksponeringen for naldemedin signifikant med 83 %.

Samtidig anvendelse med potente CYP3A-induktorer, såsom prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), rifampin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin anbefales ikke. Anvendelse af naldemedin sammen med moderate induktorer (f.eks. efavirenz) er ikke klarlagt, og patienterne bør overvåges (se pkt. 4.4).

Interaktion med potente P-gp-hæmmere

Anvendelse sammen med P-gp-hæmmere, såsom ciclosporin, kan øge plasmakoncentrationen af naldemedin. Hvis naldemedin anvendes sammen med potente P-gp-hæmmere, skal der overvåges for bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af naldemedin til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Brugen af naldemedin under graviditet kan udløse opioidabstinenser hos fosteret på grund af, at blod-hjernebarrieren hos fosteret ikke er fuldt udviklet.

Naldemedin bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med naldemedin.

Amning

Det er ukendt, om naldemedin/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige data fra rotter har vist udskillelse af naldemedin i mælken (se pkt. 5.3).

Ved terapeutiske doser udskilles de fleste opioider (f.eks. morfin, meperidin, methadon) i brystmælken i minimale mængder. Der er en teoretisk mulighed for, at naldemedin udløser opioidabstinenser hos ammede nyfødte, hvis moderen tager en opioid-receptoragonist.

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Naldemedin må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for virkningen af naldemedin på fertiliteten. Det er vist, at naldemedin ikke har nogen klinisk relevante bivirkninger på fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Naldemedin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger hos patienter med kroniske non-maligne smerter og OIC var abdominalsmerter (7,8 %), diarré (5,9 %), kvalme (3,6 %) og opkastning (1,1 %).

Hovedparten af disse gastrointestinale bivirkninger var af let eller moderat sværhedsgrad og gik væk, uden at behandlingen med naldemedin blev seponeret. Ét alvorligt tilfælde med abdominalsmerter og et alvorligt tilfælde med kvalme blev rapporteret hos patienter med non-maligne kroniske smerter og OIC.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger hos patienter med cancer og OIC var diarré (24,5 %) og abdominalsmerter (3,9 %). Hovedparten af disse gastrointestinale bivirkninger var af let eller moderat sværhedsgrad og gik væk med behandling. To alvorlige tilfælde med diarré blev rapporteret hos patienter med cancer og OIC.

Skema over bivirkninger

Bivirkningerne med naldemedin 200 mikrogram tabletter hos patienter med non-maligne kroniske smerter og OIC og hos patienter med cancer og OIC rapporteret i kliniske studier er vist i tabellerne i henhold til MedDRAs systemorganklassifikation. Hyppighedskategorierne er defineret ved hjælp af den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt

hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Tabel 1. Bivirkninger opstillet efter systemorganklasse og hyppighed hos patienter med non-maligne kroniske smerter og opioid-induceret forstoppelse

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet			Overfølsomhed ^a	
Mave-tarm-kanalen	Diarré Abdominalsmert er ^b Kvalme Opkastning			Mave-tarm- perforation
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Opioidabstinenss yndrom		

^aEn alvorlig rapport om en overfølsomhedsreaktion blev observeret i kliniske studier med naldemedin. Patienten blev symptomfri efter ophør i studiet

^bMedDRA foretrukne termer: abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter og abdominalt ubehag

Tabel 2. Bivirkninger opstillet efter systemorganklasse og hyppighed hos patienter med cancer og opioid-induceret forstoppelse

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Abdominal- smerter ^a		Mave-tarm- perforation
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Opioidabstinens- syndrom	

^aMedDRA foretrukne termer: abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter og abdominalt ubehag

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Opioidabstinenssyndrom

Muligt opioidabstinenssyndrom, defineret som mindst tre bivirkninger potentielt relateret til opioidseponering, der forekom på den samme dag, og som ikke udelukkende var relateret til mave-tarm-kanalen, forekom hos 0,8 % (9/1.163) af patienterne med non-maligne kroniske smerter og OIC, der tog naldemedin, sammenlignet med 0,2 % (2/1.165) af patienterne, der tog placebo, uanset vedligeholdelsesbehandling med opioider, og hos 0,6 % (1/155) af patienterne med cancer og OIC, der tog naldemedin 200 mikrogram, sammenlignet med 0 % (0/152) af patienterne, der tog placebo. Symptomerne inkluderede, men var ikke begrænsede til, hyperhidrose, kulderystelser, øget tåreflåd, hedetur/rødme, pyreksi, nysen, kuldefornemmelse, abdominalsmerter, diarré, kvalme, opkastning, artralgi, myalgi og takykardi (se pkt. 4.4).

Mave-tarm-kanalen

Abdominalsmerter, diarré, kvalme og opkastning var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger i kliniske studier med patienter med non-maligne kroniske smerter og OIC og med patienter med cancer og OIC. Hovedparten af disse gastrointestinale bivirkninger var af let eller moderat sværhedsgrad og gik væk med behandling. Seponeringshyppigheden på grund af gastrointestinale behandlingsrelaterede bivirkninger med naldemedin 200 mikrogram sammenlignet med placebo, var hhv. 3,2 % og 1 % hos

patienter med non-maligne kroniske smerter og OIC og hhv. 4,5 % og 0 % for patienter med cancer og OIC.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Raske frivillige

En enkeltdosis af naldemedin på op til 100 mg og flere doser på op til 30 mg/dag i 10 dage blev administreret til raske frivillige i kliniske studier. Der blev observeret dosisafhængige stigninger i gastrointestinale bivirkninger, herunder abdominalsmerter, diarré og kvalme. Disse var af let eller moderat sværhedsgrad og gik væk.

Patienter med OIC

En enkeltdosis af naldemedin (0,01 mg til 3 mg) og flere doser på 0,4 mg/dag blev administreret til patienter med OIC i kliniske studier. En patient, der tog en enkeltdosis naldemedin på 1 mg, oplevede svært lægemiddelabstinenssyndrom, herunder kvalme og mavekramper, og fikesomeprazol og ondansetron for kvalme og midazolamhydrochlorid for mavekramper. Symptomerne gik væk. I kliniske studier havde patienter med OIC, som fik administreret 0,4 mg/dag (to gange den anbefalede dosis) i løbet af 4 uger, en øget forekomst af gastrointestinale bivirkninger, herunder diarré og abdominalsmerter hyppigt i løbet af 1-2 dage efter den indledende dosering.

Behandling

Der findes ingen specifik antidot mod naldemedin. Naldemedin fjernes ikke fra kroppen ved hæmodialyse. I tilfælde af en overdosering skal patienterne overvåges nøje for evt. tegn og symptomer på opioidabstinenssyndrom (se pkt. 4.4) og gives passende støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstipatio, perifere opioid-receptor-antagonister, ATC-kode: A06AH05.

Virkningsmekanisme

Naldemedin er en antagonist for opioidbinding på mu-, delta- og kappa-opioidreceptorerne. Naldemedin fungerer som en perifert virkende mu-opioidreceptorantagonist i væv såsom mave-tarmkanalen og reducerer derved de forstoppende virkninger af opioider uden at revertere opioidvirkningerne medieret af centralnervesystemet (CNS).

Naldemedin er et derivat af naltrexon, hvor en sidekæde er blevet tilføjet, hvilket øger molekylvægten og det polære overfladeareal og derved reducerer dets evne til at krydse blod-hjerne-barrieren (*blood-brain barrier*, BBB). CNS-penetreringen af naldemedin forventes at være ubetydelig ved den anbefalede dosis. Desuden er naldemedin et substrat for P-glykoprotein (P-gp)-efflukstransporteren, som også kan være involveret i at reducere penetreringen af naldemedin ind i CNS. Baseret på dette forventes naldemedin at udøve dets anti-forstoppende virkning på opioider uden at revertere deres CNS-medierede analgetiske virkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Naldemedins virkning og sikkerhed er blevet fastlagt hos patienter med non-maligne kroniske smerter og OIC og hos patienter med cancer og OIC.

Kliniske studier med patienter med non-maligne kroniske smerter og OIC

Naldemedins sikkerhed og virkning blev evalueret i to identiske 12-ugers randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (studie V9231 og V9232), hvor naldemedin blev anvendt uden afføringsmidler, og i et tredje 52-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret langtidsstudie (studie V9235), hvor naldemedin blev anvendt med eller uden stabile afføringsmidler hos patienter med non-maligne kroniske smerter og OIC.

Patienter, der fik en stabil morfinækvivalent daglig opioiddosis på ≥ 30 mg i mindst 4 uger, før de indgik, og selvrapporterede OIC, var egnede til at deltage.

I studie V9231 og V9232 blev OIC bekræftet i løbet af en 2-ugers indkøringsperiode, og det blev defineret som ikke over 4 spontane afføringer (*spontaneous bowel movements*, SBM'er) i alt i løbet af 14 på hinanden følgende dage og <3 SBM'er i løbet af en uge, hvor mindst 25 % af SBM'erne var forbundet med en eller flere af følgende ting: (1) kræver anstrengelse, (2) hård eller knoldet afføring, (3) en følelse af ufuldstændig tarmtømming og (4) en følelse af anorektal obstruktion/blokering. I studie V9235 blev OIC bekræftet i løbet af en 2-ugers indkøringsperiode, og det blev defineret som ikke over 4 SBM'er i alt i løbet af 14 på hinanden følgende dage og <3 SBM'er i løbet af en uge.

En SBM blev defineret som en afføring (*bowel movement*, BM) uden indtagelse af behovsafføringsmidler i løbet af de forudgående 24 timer.

I studie V9231 og V9232 skulle patienterne enten ikke bruge afføringsmidler eller indvillige i at seponere afføringsmidler på screeningstidspunktet og indvillige i kun at bruge de udleverede behovsafføringsmidler i løbet af screenings- og behandlingsperioderne. Alle studiedeltagerne havde tidligere taget afføringsmidler for at behandle OIC. I studie V9235 kunne patienter, der fik et stabilt behandlingsprogram med afføringsmidler ved screening (52,4 %), fortsætte med det samme behandlingsprogram uden ændringer i løbet af studiets varighed. I indkørings- og behandlingsperioderne for alle tre studier blev bisacodyl anvendt som behovsafføringsmiddel, hvis patienterne ikke havde haft en BM i 72 timer, og éngangs-brug af et lavement var tilladt, hvis de stadig ikke havde haft en BM 24 timer efter, de tog bisacodyl.

Patienter med evidens for signifikante strukturelle anomalier i mave-tarm-kanalen indgik ikke i disse studier.

I alt 547 patienter i studie V9231, 551 patienter i studie V9232 og 1246 patienter i studie V9235 blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få 200 mikrogram naldemedin eller placebo én gang dagligt i 12 uger i studie V9231 og V9232 og i 52 uger i studie V9235.

I studie V9231, V9232 og V9235 var gennemsnitsalderen for personerne i disse tre studier 53,2 år. 14,8 % var 65 år eller ældre, 62,0 % var kvinder, og 80,2 % var af hvid herkomst.

I studie V9231 var de tre mest almindelige former for smerter rygsmerter (62,0 %), nakkesmerter (8,3 %) og osteoarthritis (5,3 %). I studie V9232 var de rygsmerter (53,6 %), smerter (10,2 %) og artralgi (7,8 %). I studie V9235 var de tre mest almindelige former for smerter rygsmerter (58,0 %), osteoarthritis (9,5 %) og nakkesmerter (8,1 %).

Før patienterne indgik, havde de brugt deres aktuelle opioid i gennemsnitligt 5 år. Patienterne, der deltog i studie V9231, V9232 og V9235, tog flere forskellige opioider. Den gennemsnitlige morfinækvivalente daglige opioiddosis ved *baseline* var 132,42 mg, 120,93 mg og 122,06 mg dagligt for hhv. studie V9231, V9232 og V9235. De gennemsnitlige SBM'er ved *baseline* var 1,31, 1,17 og 1,60 for hhv. studie V9231, V9232 og V9235.

Det primære endepunkt for studie V9231 og V9232 var andelen af SBM-respondere defineret som: ≥ 3 SBM'er pr. uge og en ændring fra *baseline* på ≥ 1 SBM pr. uge i mindst 9 ud af de 12 studieuger og i 3 ud af de sidste 4 uger. Det primære endepunkt for virkning for studie V9235 var ændringen i hyppigheden af BM'er pr. uge fra *baseline* til uge 12, 24, 36 og 52.

Der var en statistisk signifikant forskel i behandlingsgruppen med naldemedin *versus* placebo for det primære endepunkt i studie V9231 og V9232 (se tabel 3).

Der var 4 sekundære endepunkter i studie V9231 og V9232 (se tabel 3).

Tabel 3. Kliniske udfald for studie V9231 og V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedin (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedin (N=276)	Placebo (N=274)
Andel af SBM-respondere	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Behandlingsforskel	13,0 % (95 % CI: 4,8 %; 21,3 %, p=0,0020*)		18,9 % (95 % CI: 10,8 %; 27,0 %, p<0,0001*)	
Ændring i hyppighed af SBM'er pr. uge (Mindste kvadraters (LS) gennemsnit)				
Fra <i>baseline</i> til de sidste 2 ugers behandling**	3,42	2,12	3,56	2,16
Fra <i>baseline</i> til uge 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
Ændring i hyppighed af spontane, fuldstændige afføringer (complete spontaneous bowel movements, CSBM'er) pr. uge (LS gennemsnit)				
Fra <i>baseline</i> til de sidste 2 ugers behandling**	2,58	1,57	2,77	1,62
Ændring i hyppighed af SBM'er uden der kræves anstrengelse pr. uge (LS gennemsnit)				
Fra <i>baseline</i> til de sidste 2 ugers behandling***	1,46	0,73	1,85	1,10

CI=Konfidensinterval

*Statistisk signifikant: p-værdier baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-testen.

** p<0,0001

*** p=0,0003 for studie V9231 og p=0,0011 for studie V9232

For studie V9235 blev virkningen af naldemedin *vs.* placebo vurderet som sekundære endepunkter ved hyppigheden af BM'er som vist i tabel 4.

Tabel 4. Ændring i hyppigheden af BM'er pr. uge fra baseline til hvert besøg (LS gennemsnit) ITT-population i studie V9235

	Naldemedin (N=621)	Placebo (N=620)
Gennemsnitlig hyppighed af BM'er ved <i>baseline</i>	2,02	2,02
Ændring i hyppighed af BM'er pr. uge		
Uge 12*	3,70	2,42
Uge 24*	3,77	2,77
Uge 36*	3,88	2,88
Uge 52*	3,92	2,92

*nominel $p \leq 0,0001$

Virkning og sikkerhed blev også vurderet i undergrupper med patienter, der responderede i utilstrækkelig grad på afføringsmiddel (*laxative inadequate responders*, LIR), og ikke-LIR-patienter.

I studie V9231 og V9232 blev patienter, som, ifølge data om samtidige lægemidler, fik afføringsmidler før indtræden i studiet, og som stoppede med disse inden for 30 dage før screening og havde selvrapporteret OIC, anset for at være LIR.

Desuden blev patienter, der ikke fik afføringsmidler inden for 30 dage før screening og kun fik behovsafføringsmiddel ved eller efter screening, anset for at være ikke-LIR. Antallet af patienter i LIR- og ikke-LIR-undergrupperne var 629 (naldemedin: 317 og placebo: 312) og 451 (naldemedin: 223 og placebo: 228) for studie V9231 og V9232 sammenlagt. Alle studiedeltagerne havde tidligere taget afføringsmidler i en periode for at behandle OIC, før de indgik i studie V9231 eller V9232.

I LIR-undergruppen blev der observeret en større andel respondere med naldemedin (46,4 %) sammenlignet med placebo (30,2 %), og forskellen mellem grupperne (16,2 %) var statistisk signifikant ($p < 0,0001$).

I ikke-LIR-undergruppen blev der i overensstemmelse med resultaterne i LIR-undergruppen observeret en større andel respondere med naldemedin (54,3 %) sammenlignet med placebo (38,9 %), og forskellen mellem grupperne (15,6 %) var statistisk signifikant ($p = 0,0009$).

I studie V9235 viste langvarige virkningsdata, defineret som ændringen i hyppigheden af BM'er ved uge 52 efter baseline, vurderet som et sekundært endepunkt, at forsøgspersonerne i naldemedingruppen så forbedringer i hyppigheden af BM'er, sammenlignet med forsøgspersonerne i placebogruppen i både LIR (3,10 vs. 1,90, $p = 0,0210$) og ikke-LIR- (4,26 vs. 3,39, $p = 0,1349$) undergrupperne.

Kliniske studier med patienter med cancer og OIC

Naldemedins sikkerhed og virkning blev evalueret i 2 randomiserede, dobbeltblindedede og placebokontrollerede studier (V9222 og V9236) med patienter med cancer og OIC.

Det var et krav, at personerne blev behandlet med opioider i ≥ 14 dage før screening og med en stabil dosis. Studierne omfattede en 2-ugers screeningsperiode, en 2-ugers behandlingsperiode og en 4-ugers opfølgingsperiode. For patienter i behandling med afføringsmiddel ved screeningsbesøget skulle dette fortsætte med en stabil dosis, indtil behandlingsperioden var færdig. Patienterne fik lov til at få behovsafføringsmiddel/-midler efter behov, selvom de var i et stabilt behandlingsprogram med afføringsmidler ved *baseline* (dog ikke inden for 24 timer før behandlingsperioden blev påbegyndt).

I studie V9222 og V9236 blev OIC bekræftet over en 2-ugers indkøringsperiode og blev defineret som ≤ 5 SBM'er i løbet af 14 på hinanden følgende dage før randomisering og ≥ 1 af de følgende tarmsymptomer ved ≥ 25 % af alle BM'er uanset brugen af behovsafføringsmidler: anstrengelse ved afføring, følelse af ufuldstændig udtømming, passage af hård afføring eller små knolde.

I studie V9222 og V9236 var gennemsnitsalderen for forsøgspersonerne 64,3 år; 51,8 % var 65 år eller ældre, 39,4 % var kvinder, og 97,1 % var japanere.

Naldemedin 200 mikrogram eller placebo blev administreret i 2 uger til patienter med cancer og OIC. Det primære endepunkt for studie V9236 og det sekundære endepunkt uden justering for multiplicitet for studie V9222 var andelen af SBM-responsere i løbet af den 2-ugers behandlingsperiode. En responder blev defineret som en patient med en hyppighed på ≥ 3 SBM'er pr. uge og en stigning fra *baseline* på ≥ 1 SBM pr. uge i løbet af den 2-ugers behandlingsperiode.

Tabel 5. Andel af SBM-respondere hos patienter med cancer og OIC i løbet af den 2-ugers behandlingsperiode (studie V9222 og V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedin (N=58)	Placebo (N=56)	Behandlings-forskel [95 % CI]	Naldemedin (N=97)	Placebo (N=96)	Behandlings-forskel [95 % CI]
Patienter, der responderede, 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-værdi*			<0,0001			<0,0001

*Statistisk signifikant: p-værdier baseret på Chi-square-testen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rizmoic i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af opioid-induceret forstoppelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Naldemedin absorberes med en tid til at opnå maksimal plasmakoncentration på ca. 0,75 timer i fastende tilstand. Den absolutte biotilgængelighed af naldemedin er ikke klarlagt. Den absolutte biotilgængelighed af naldemedin estimeres til at være inden for intervallet fra 20 % til 56 %.

Der er ingen klinisk signifikant fødevarerpåvirkning. Den maksimale plasmakoncentration var reduceret med 35 %, og tiden til at opnå maksimal plasmakoncentration var forsinket fra 0,75 timer i fastende tilstand til 2,5 timer i ikke-fastende tilstand, hvorimod der ikke blev observeret nogen signifikant forskel i arealet under kurven for plasmakoncentration som funktion af tiden ved fødevarerindtagelse. Baseret på disse data kan naldemedin tages sammen med eller uden mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Naldemedin er i høj grad bundet til serumproteiner hovedsageligt til humant serumalbumin og i mindre grad til α 1-syre-glykoprotein og γ -globulin med en gennemsnitlig proteinbindingsandel hos mennesker på 93,2 %. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 155 liter.

Biotransformation

Naldemedin metaboliseres primært af CYP3A til nor-naldemedin med et mindre bidrag fra UGT1A3 til dannelse af naldemedin 3-G.

Efter oral administration af [¹⁴C]-mærket naldemedin var den primære metabolit i plasma nor-naldemedin med en relativ eksponering på ca. 9 til 13 % sammenlignet med naldemedin. Naldemedin 3-G var en mindre væsentlig metabolit i plasma med en relativ eksponering for naldemedin på under 3 %.

Naldemedin gennemgår også spaltning i mave-tarm-kanalen, så der dannes benzamidin og naldemedin-carboxylsyre.

I *in vitro*-studier ved klinisk relevante koncentrationer hæmmede naldemedin ikke de vigtigste CYP-enzymmer (herunder CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1-, CYP3A- eller CYP4A11-isozymer), og det er ikke en hæmmer af OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1-, OCT2-, BCRP-, P-gp-, MATE1-, MATE2-K- eller BSEP-transportere. Naldemedin forårsagede ikke signifikant induktion af CYP1A2-, CYP2B6- eller CYP3A4-isozymer. Derfor forventes behandlingen med naldemedin ikke at ændre farmakokinetikken for samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for disse enzymer og transportere.

Elimination

Den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid for naldemedin er ca. 11 timer, og den tilsyneladende totale clearance (CL/F) af naldemedin er 8,4 l/t. Efter oral administration af radioaktivt mærket naldemedin blev 57,3 % og 34,8 % af dosis udskilt i urin og fæces for [oxadiazol-¹⁴C]-naldemedin, og hhv. 20,4 % og 64,3 % af dosis blev udskilt som [carbonyl-¹⁴C]-naldemedin i urin og fæces. Ca. 20 % af naldemedindosen udskilles uændret i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Den maksimale plasmakoncentration og arealet under kurven over plasmakoncentration som funktion af tiden steg næsten dosisproportionalt inden for dosisintervallet fra 0,1 til 100 mg. Der blev observeret en let akkumulation (1 til 1,3-gange) for den maksimale plasmakoncentration og arealet under kurven over plasmakoncentration som funktion af tiden efter flere administrationer af én daglig dosis i fastende tilstand i 10 dage.

Farmakokinetik i subpopulationer

Alder, køn, kropsvægt og race

En populationsfarmakokinetisk analyse fra kliniske studier med naldemedin identificerede ingen klinisk relevant indvirkning af alder, køn, kropsvægt eller race på farmakokinetikken for naldemedin.

Farmakokinetikken for naldemedin i den pædiatriske population er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for naldemedin efter administration af en enkelt 200 mikrogram dosis af naldemedin blev undersøgt hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller med nyresygdom i slutstadiet (*end-stage renal disease*, ESRD) med behov for hæmodialyse, og den blev sammenlignet med kinetikken hos raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Farmakokinetikken for naldemedin hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller forsøgspersoner med ESRD med behov for hæmodialyse svarede til den hos raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Plasmakoncentrationerne af naldemedin hos forsøgspersoner med ESRD med behov for dialyse var ens, hvad enten naldemedin blev administreret før eller efter hæmodialyse. Dette indikerer, at naldemedin ikke blev fjernet fra blodet ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Virningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken for en enkelt 200 mikrogram dosis af naldemedin blev undersøgt hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion klassificeret som let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) og sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal leverfunktion. Farmakokinetikken for naldemedin hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion svarede til farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner med normal leverfunktion. Virningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på farmakokinetikken for naldemedin blev ikke evalueret.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og embryoføtal udvikling.

I studiet af fertilitet og tidlig embryonisk udvikling hos rotter blev der observeret en forlængelse af diøstrusfasen ved 10 mg/kg/dag og derover, men dette blev ikke observeret ved 1 mg/kg/dag (12 gange eksponeringen [AUC_{0-24h}] hos mennesker ved en oral dosis på 200 mikrogram). Virningen på østruscyklus anses ikke for at være klinisk relevant ved den foreslåede terapeutiske dosis. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på fertilitet og reproduktionsevne hos hanner og hunner ved op til

1.000 mg/kg/dag (mere end 16.000 gange eksponeringen [AUC_{0-24t}] hos mennesker ved en oral dosis på 200 mikrogram).

I det præ- og postnatale udviklingsstudie hos rotter døde ét moderdyr under fødslen ved 1.000 mg/kg/dag, og der blev bemærket dårlig diegivning, undertrykt kropsvægttilvækst og nedsat fødeindtagelse ved 30 og 1.000 mg/kg/dag. Reduktioner i levedygtighedsindekset på dag 4 efter fødslen blev bemærket ved 30 og 1.000 mg/kg/dag, og lav kropsvægt og forsinket udfoldning af det ydre øre blev bemærket hos afkommet ved 1.000 mg/kg/dag. Der var ingen bivirkninger på præ-og postnatal udvikling ved 1 mg/kg/dag (12 gange eksponeringen [AUC_{0-24t}] hos mennesker ved en oral dosis på 200 mikrogram).

Der blev observeret overførsel af [carbonyl-¹⁴C]-naldemedinderiveret radioaktivitet over placenta hos drægtige rotter. [Carbonyl-¹⁴C]-naldemedinderiveret radioaktivitet blev udskilt i mælken hos diegivende rotter.

I toksicitetsstudier med unge rotter var eksponeringen ved de same dosisniveauer, hos unge dyr (PND 10) øget, sammenlignet med voksne dyr (2,3 til 7,4 gange). Nye histopatologifund blev observeret ved alle de testede doser i ovarierne hos hunrotter (tertiære follikler/luteale cyster) i tillæg til uregelmæssige østruscykluser, hyperplasi af brystkirtlen og vaginal *mucification* allerede observeret hos voksne dyr (den laveste testede dosis svarede til en eksponeringsmargin på 6 eller derover, afhængigt af afkommets alder). En vaginal åbning tre dage tidligere blev også observeret, indikativt for en tidlig seksuel modenhed, men kun ved høje eksponeringer, der anses for tilstrækkeligt over den maksimale humane eksponering ved en oral dosis på 200 mikrogram.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mannitol (E421)
Croscarmellose
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Talcum
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blister indeholdende 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelser på 7, 10, 28, 30, 84 eller 100 filmovertrukne tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. februar 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rizmoic 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

naldemedin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mikrogram naldemedin (som tosylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter

100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rizmoic

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rizmoic 200 mikrogram tabletter

naldemedin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shionogi

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rizmoic 200 mikrogram filmovertrukne tabletter naldemedin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rizmoic
3. Sådan skal du tage Rizmoic
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rizmoic indeholder det aktive stof naldemedin.

Det er et lægemiddel, der anvendes til voksne til at behandle forstoppelse forårsaget af smertelindrende lægemidler, der kaldes opioider (f.eks. morfin, oxycodon, fentanyl, tramadol, kodein, hydromorphon, methadon).

Dit smertelindrende opioide lægemiddel kan forårsage de følgende symptomer:

- en reduktion i hyppigheden af dine afføringer
- hård afføring
- mavesmerter
- smerter i endetarmen ved hård afføring
- en følelse af, at tarmen stadig ikke er helt tømt efter afføring.

Rizmoic kan anvendes til patienter, der bruger et opioidt lægemiddel mod kræft smerter eller langvarige smerter, der ikke stammer fra kræft, efter tidligere behandling med et afføringsmiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rizmoic

Tag ikke Rizmoic:

- hvis du er allergisk over for naldemedin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rizmoic (angivet i punkt 6).
- hvis dine tarme er tilstoppede eller perforerede, eller der er en stor risiko for, at dine tarme bliver tilstoppede, da en blokering kan føre til, at der udvikles et hul i tarmvæggen.

Tag ikke lægemidlet, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rizmoic, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, **før du tager Rizmoic**:

- hvis du lider af en sygdom, som kan påvirke tarmvæggen, såsom:
 - mavesår,
 - forstørret tyktarm på grund af en sygdom, der kaldes Ogilvies syndrom,
 - divertikulitis (en sygdom med tarmbetændelse),
 - kræft i tarmen eller bughinden. Bughinden omgiver dine tarme,
 - sygdom, der forårsager en svær betændelse i fordøjelseskanalen, såsom Crohns sygdom.
- hvis du har kræft i hjernen eller centralnervesystemet, multipel sklerose eller Alzheimers sygdom. Hvis du har disse sygdomme og udvikler opioide abstinenssymptomer (se punkt 4), eller hvis det opioide lægemiddel ikke længere kontrollerer dine smerter, skal du straks kontakte lægen.
- hvis du har haft et hjerteanfald i løbet af de seneste 3 måneder, eller hvis du har andre alvorlige hjerteproblemer, som giver dig daglige symptomer.
- hvis du har en svær leversygdom, såsom alkoholisk leversygdom, viral leverinfektion eller nedsat leverfunktion.
- hvis du tager visse lægemidler, såsom itraconazol, til behandling af svampeinfektioner, såsom itraconazol, eller et antibiotikum, der kaldes rifampicin, til behandling af tuberkulose eller andre infektioner. Se 'Brug af anden medicin sammen med Rizmoic'.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, eller du er i tvivl, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Rizmoic.

Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet, **mens du tager Rizmoic**:

- hvis du udvikler **svære, vedvarende eller forværrede mavesmerter**, da det kan være tegn på, at du er ved at udvikle et hul i tarmvæggen, hvilket kan være livstruende. Tal straks med lægen, og hold op med at tage Rizmoic.
- hvis du lider af **symptomer på opioidabstinenssyndrom** (se punkt 4 Bivirkninger), som kan udvikle sig i løbet af minutter til flere dage, efter der er taget et lægemiddel som Rizmoic. Hold op med at tage Rizmoic, og kontakt lægen, hvis du udvikler opioide abstinenssymptomer.
- hvis du har **svær diarré eller mavesmerter**, skal du fortælle det til lægen, så lægen kan overvåge dig og behandle dig med rehydrering og om nødvendigt passende lægemidler.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke til børn eller unge under 18 år, da virkningen af lægemidlet hos børn og unge er ukendt.

Brug af anden medicin sammen med Rizmoic

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af de følgende lægemidler:

- Rifampicin, clarithromycin eller telithromycin (antibiotika)
- Itraconazol eller ketoconazol (lægemidler til behandling af svampeinfektioner)
- Ritonavir, indinavir eller saquinavir (lægemidler mod hiv-infektion)
- Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital (lægemidler til behandling af epilepsi)
- Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der bruges mod depression

Brug af disse lægemidler sammen med Rizmoic kan påvirke den måde, naldemedin virker på, eller øge dets bivirkninger.

Brug af Rizmoic sammen med drikke

Du må ikke drikke store mængder grapefrugtjuice, mens du tager Rizmoic.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Virkningen af lægemidlet hos gravide kvinder er ukendt. Lægen vil rådgive dig, om hvorvidt du kan bruge Rizmoic, hvis du er gravid.

Du må ikke amme under behandlingen med Rizmoic, da det er ukendt, om naldemedin udskilles i modermælk. Kontakt lægen, hvis du allerede ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rizmoic påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Rizmoic indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Rizmoic

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den anbefalede dosis er én 200 mikrogram tablet én gang dagligt.
- Du kan tage Rizmoic sammen med eller uden afføringsmidler.
- Du kan tage Rizmoic på et vilkårligt tidspunkt på dagen, sammen med mad eller mellem måltider. Når du begynder at tage lægemidlet, skal du dog tage det på ca. samme tidspunkt hver dag.
- Der er ingen grund til at ændre dosis af dit opioide lægemiddel, før du starter med Rizmoic.

Hvis du holder op med at tage dit opioide lægemiddel

Du skal holde op med at tage Rizmoic, når du holder op med at tage dit opioide smertelægemiddel.

Hvis du har taget for meget Rizmoic

Hvis du har taget for meget Rizmoic, skal du kontakte lægen eller tage på hospitalet. Du vil blive overvåget for opioide abstinenssymptomer (se punkt 2 under 'Advarsler og forsigtighedsregler' og punkt 4).

Hvis du har glemt at tage Rizmoic

Hvis du glemmer en Rizmoic tablet, skal du tage den, så snart du husker det.

Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over og vente, til det er tid til at tage din næste tablet.

Du **må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Rizmoic

Hvis du stopper med at tage Rizmoic, mens du fortsætter med at tage dit opioide lægemiddel, kan det få din forstoppelse til at vende tilbage. Kontakt lægen, hvis du holder op med at tage Rizmoic.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Rizmoic og kontakt lægen, hvis du får en kombination af 3 eller flere af de følgende symptomer på **opioidabstinens** på samme dag:

- depression
- kvalme eller opkastning
- smertende muskler
- øjne, der løber i vand, eller næseflåd
- udvidede pupiller
- hår på huden, der rejser sig
- svedtendens
- diarré
- gaben
- feber
- søvnløshed

De følgende bivirkninger kan forekomme med denne medicin:

Hvis du bliver behandlet med et opioidt lægemiddel for kroniske smerter, der ikke stammer fra kræft. **Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):**

- Hvis du oplever en alvorlig allergisk reaktion, skal du holde op med at tage Rizmoic og straks tage til lægen eller på hospitalet. Alvorlige allergiske reaktioner omfatter: hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber eller halsen, som kan forårsage synkebesvær eller vejrtrækningsproblemer, hudkløe og nældefeber.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- diarré
- mavesmerter
- kvalme
- opkastning

Hvis du bliver behandlet med et opioidt lægemiddel for kræft.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- diarré

Almindelig:

- mavesmerter

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Mave-tarm-perforation (et hul, der udvikler sig i tarmvæggen)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterne efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte tabletterne mod lys og fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rizmoic indeholder:

- Hver tablet indeholder 200 mikrogram naldemedin (som tosylat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: Mannitol (E421), croscarmellose natrium (se punkt 2 under 'Rizmoic indeholder natrium') og magnesiumstearat.
Filmovertræk: hypromellose, talcum og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Rizmoic er en rund, ca. 6,5 mm i diameter, gul filmovertrukket tablet præget med '222' og Shionogi-logo på den ene side og med '0.2' på den anden side.

Lægemidlet fås i aluminiumblisterpakninger, der indeholder 7, 10 eller 14 tabletter.

Pakningsstørrelser på 7, 10, 28, 30, 84 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

Fremstiller

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS,
LT, LU, LV, MT, NO, PT, RO, SE, SI, SK**
Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Tηλ:
+31204917439
contact@shionogi.eu

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

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

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

UK (NI)

Sandoz Limited

Tel: +44 (0)1276 698020

mailbox.sandoz-gb@sandoz.com**NL**

Sandoz B.V.

Tel: +31 (0)36 5241600

info.sandoz-nl@sandoz.com**PL**

Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o

Tel.: +48 (12) 653 15 71

e-mail: biuro@molteni.com.pl**FR**

Shionogi SAS

Tel: +33 (0)1 86 65 58 06

contactfrance@shionogi.eu**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.