

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rizmoic 200 microgrammes comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 200 microgrammes de naldémédine (sous forme de tosylate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond jaune d'environ 6,5 mm de diamètre portant la mention « 222 » et le logo Shionogi gravés sur une face et « 0,2 » sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Rizmoic est indiqué dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La dose recommandée de naldémédine est de 200 microgrammes (un comprimé) une fois par jour. Rizmoic peut être utilisé avec ou sans laxatif(s). Il peut être pris à tout moment de la journée, mais il est recommandé de le prendre à la même heure chaque jour.

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique de l'antalgique avant l'instauration du traitement par Rizmoic.

Rizmoic doit être arrêté si le traitement par l'antalgique opioïde est arrêté.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Du fait de l'expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, le traitement par la naldémédine doit être instauré avec prudence dans cette population.

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Du fait de l'expérience thérapeutique limitée, une surveillance clinique s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en cas d'instauration du traitement par la naldémédine.

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Antalgiques opioïdes*

L'expérience chez les patients traités par des antalgiques opioïdes à des doses quotidiennes supérieures à 400 mg d'équivalent morphine est limitée. Il n'existe pas de données chez les patients traités pour une constipation induite par des agonistes partiels des récepteurs opioïdes mu (par exemple buprénorphine).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la naldémédine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Rizmoic doit être pris une fois par jour au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une occlusion ou une perforation gastro-intestinale connue ou suspectée ou ayant un risque accru d'occlusion récurrente en raison de la possibilité de perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation gastro-intestinale, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation lors de l'utilisation de naldémédine chez des patients qui présentaient un risque accru de perforation gastro-intestinale (GI) (par exemple maladie diverticulaire et cancers digestifs sous-jacents ou métastases péritonéales).

La naldémédine ne doit pas être utilisée en cas d'occlusion GI connue ou suspectée ni chez les patients présentant un risque accru d'occlusion récurrente en raison de la possibilité de perforation GI (voir rubrique 4.3).

La naldémédine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des pathologies susceptibles d'entraîner une altération de l'intégrité de la paroi de l'appareil digestif (par exemple ulcère gastroduodéal, syndrome d'Ogilvie, cancer digestif, maladie de Crohn). Le rapport bénéfice-risque global pour chaque patient doit être pris en compte. Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition de douleurs abdominales sévères, persistantes ou en aggravation. En cas de suspicion d'une occlusion ou d'une perforation, le traitement par la naldémédine doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

#### Effets indésirables gastro-intestinaux

Des effets indésirables abdominaux (par exemple douleurs abdominales, vomissements et diarrhée) ont été rapportés avec Rizmoic. Il doit être recommandé aux patients de signaler à leur médecin les symptômes sévères, persistants ou en aggravation. En cas de diarrhée ou de douleurs abdominales sévères, le patient doit être surveillé et recevoir une réhydratation et un traitement approprié si nécessaire (voir rubrique 4.8).

#### Syndrome de sevrage des opioïdes

Le syndrome de sevrage des opioïdes est un groupe d'au moins trois des signes ou symptômes suivants : dysphorie, nausées ou vomissements, douleurs musculaires, larmolement ou rhinorrhée, mydriase, horripilation ou hypersudation, diarrhée, bâillements, fièvre ou insomnie. Le syndrome de sevrage des opioïdes se développe généralement dans les quelques minutes à plusieurs jours suivant l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes. La prudence s'impose en ce qui concerne le risque de syndrome de sevrage des opioïdes. Il doit être recommandé aux patients d'arrêter de prendre

la naldémédine et de contacter leur médecin en cas d'apparition de symptômes de sevrage des opioïdes. Des cas de possible syndrome de sevrage des opioïdes ont été rapportés dans le programme clinique de la naldémédine (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des ruptures de la barrière hémato-encéphalique (par exemple tumeurs cérébrales primitives, métastases du système nerveux central ou autres pathologies inflammatoires, sclérose en plaques évolutive et maladie d'Alzheimer avancée) peuvent avoir un risque accru de symptômes de sevrage des opioïdes ou de diminution de l'analgésie. Le rapport bénéfice-risque global de la naldémédine doit être pris en compte chez ces patients, avec une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de symptômes de sevrage des opioïdes.

#### Patients présentant des affections cardiovasculaires

Dans le programme d'études cliniques, la naldémédine n'a pas été évaluée chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire au cours des 3 mois précédant la sélection. Une surveillance clinique s'impose chez ces patients pendant le traitement par Rizmoic.

Une étude du QTc menée avec la naldémédine chez des volontaires sains n'a pas montré d'allongement de l'intervalle QT. Les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire n'étaient pas exclus du programme d'études cliniques de la naldémédine, les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés étant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> et des antécédents médicaux d'hypertension et/ou de dyslipidémie.

#### Insuffisance hépatique sévère

La naldémédine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

#### Administration concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante de naldémédine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple jus de pamplemousse, itraconazole, kétoconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, télichromycine et clarithromycine) entraîne une augmentation de l'exposition à la naldémédine et peut majorer le risque d'effets indésirables. L'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée.

L'administration concomitante de naldémédine avec des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple millepertuis [*Hypericum perforatum*], rifampicine, carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne) entraîne une diminution de l'exposition à la naldémédine et peut diminuer son efficacité. L'association avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de naldémédine avec des inducteurs modérés du CYP3A (par exemple éfavirenz) n'a pas été évaluée et cette association doit être utilisée avec précaution (voir rubrique 4.5).

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effets d'autres médicaments sur la naldémédine

La naldémédine est métabolisée principalement par le CYP3A, avec une certaine contribution de l'UGT1A3, et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (voir rubrique 5.2).

#### *Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A*

L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, augmente de 2,9 fois l'exposition à la naldémédine, ce qui peut entraîner un risque accru d'effets indésirables.

L'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, par exemple jus de pamplemousse, itraconazole, kétoconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, télichromycine et clarithromycine, doit être évitée. Si l'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A tels que le fluconazole peut augmenter la concentration plasmatique de naldémédine. En cas d'utilisation avec des inhibiteurs modérés du CYP3A, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée.

Il n'y a pas de risque d'interaction en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A.

#### *Interactions avec les inducteurs puissants et modérés du CYP3A*

La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, diminue significativement de 83 % l'exposition à la naldémédine.

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A tels que le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne n'est pas recommandée. L'administration concomitante de naldémédine avec des inducteurs modérés du CYP3A (par exemple éfavirenz) n'a pas été évaluée et les patients doivent être surveillés (voir rubrique 4.4).

#### *Interactions avec les inhibiteurs puissants de la P-gp*

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp tels que la ciclosporine peut augmenter les concentrations plasmatiques de naldémédine. En cas d'utilisation de la naldémédine avec des inhibiteurs puissants de la P-gp, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la naldémédine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de la naldémédine pendant la grossesse peut précipiter un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le fœtus en raison de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique fœtale.

La naldémédine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la naldémédine.

### Allaitement

On ne sait pas si la naldémédine/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de la naldémédine dans le lait (voir rubrique 5.3).

Aux doses thérapeutiques, la plupart des opioïdes (par exemple morphine, mépéridine, méthadone) sont excrétés en quantités minimales dans le lait maternel. Il existe un risque théorique que la naldémédine provoque un syndrome de sevrage aux opioïdes chez les nouveau-nés allaités dont la mère reçoit un agoniste des récepteurs opioïdes.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

La naldémédine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de la naldémédine sur la fertilité humaine. Chez le rat, la naldémédine n'a pas eu d'effets indésirables cliniquement pertinents sur la fertilité mâle et femelle ou sur les performances de reproduction (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La naldémédine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO étaient : douleurs abdominales (7,8 %), diarrhée

(5,9 %), nausées (3,6 %) et vomissements (1,1 %). Dans la majorité des cas, ces effets indésirables gastro-intestinaux étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus sans l'arrêt du traitement par la naldémédine. Un cas grave de douleurs abdominales et un cas grave de nausées ont été rapportés chez des patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints d'un cancer et de CIO étaient diarrhée (24,5 %) et douleurs abdominales (3,9 %). Dans la majorité des cas, ces effets indésirables gastro-intestinaux étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus avec un traitement. Deux cas graves de diarrhée ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer et de CIO.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec la naldémédine 200 microgrammes comprimés dans les études cliniques menées chez des patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO et chez des patients atteints d'un cancer et de CIO sont présentés dans les tableaux par classe de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1. Effets indésirables rapportés chez les patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une constipation induite par les opioïdes présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence**

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité <sup>a</sup>	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleurs abdominales <sup>b</sup> Nausées Vomissements			Perforation gastro-intestinale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Syndrome de sevrage des opioïdes		

<sup>a</sup> Un cas grave de réaction d'hypersensibilité a été observé dans les études cliniques de la naldémédine. Le patient a récupéré après être sorti de l'étude.

<sup>b</sup> Termes préférentiels MedDRA : douleurs abdominales, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et gêne abdominale.

**Tableau 2. Effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'un cancer et de constipation induite par les opioïdes présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence**

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Douleurs abdominales <sup>a</sup>		Perforation gastro-intestinale

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Syndrome de sevrage des opioïdes	

<sup>a</sup> Termes préférentiels MedDRA : douleurs abdominales, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et gêne abdominale.

### Description de certains effets indésirables

#### *Syndrome de sevrage des opioïdes*

Un syndrome de sevrage des opioïdes possible, défini comme au moins trois effets indésirables pouvant être associés au sevrage des opioïdes apparus le même jour et qui n'étaient pas seulement de nature gastro-intestinale, est survenu chez 0,8 % des patients (9/1 163) présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO prenant la naldémédine contre 0,2 % des patients (2/1 165) prenant le placebo, quel que soit le traitement opioïde d'entretien, et 0,6 % des patients (1/155) atteints d'un cancer et de CIO prenant la naldémédine 200 microgrammes contre 0 % des patients (0/152) prenant le placebo. Les symptômes étaient, mais sans s'y limiter : hyperhidrose, frissons, augmentation de la sécrétion lacrymale, bouffées de chaleur/bouffées congestives, fièvre, éternuements, sensation de froid, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, arthralgies, myalgies et tachycardie (voir rubrique 4.4).

#### *Affections gastro-intestinales*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques menées chez des patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO et des patients atteints d'un cancer et de CIO étaient des douleurs abdominales, une diarrhée, des nausées et des vomissements. Dans la majorité des cas, ces effets indésirables gastro-intestinaux étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus avec un traitement. Les taux d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux apparus sous traitement avec la naldémédine 200 microgrammes *versus* placebo étaient de 3,2 % et 1 % respectivement chez les patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO et de 4,5 % et 0 % respectivement chez les patients atteints d'un cancer et de CIO.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

### Volontaires sains

Une dose unique de naldémédine allant jusqu'à 100 mg et des doses répétées allant jusqu'à 30 mg/jour pendant 10 jours ont été administrées dans des études cliniques menées chez des volontaires sains. Des augmentations dose-dépendantes des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment douleurs abdominales, diarrhée et nausées, ont été observées. Ceux-ci étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus.

### Patients présentant une CIO

Une dose unique de naldémédine (0,01 mg à 3 mg) et des doses répétées de 0,4 mg/jour ont été administrées dans des études cliniques menées chez des patients présentant une CIO. Un patient ayant pris une dose unique de naldémédine 1 mg a présenté un syndrome de sevrage de drogue ou de médicament sévère avec nausées et crampes abdominales et a reçu de l'ésoméprazole et de l'ondansétron pour les nausées et du chlorhydrate de midazolam pour les crampes abdominales. Les symptômes se sont résolus. Dans les études cliniques, il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux incluant diarrhée et douleurs abdominales chez les patients présentant une CIO qui recevaient 0,4 mg/jour (deux fois la dose recommandée) pendant 4 semaines ;

ces effets indésirables sont fréquemment survenus dans les 1 à 2 jours suivant l'administration de la première dose.

#### Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la naldémédine. La naldémédine n'est pas éliminée de l'organisme par l'hémodialyse. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de syndrome de sevrage des opioïdes (voir rubrique 4.4) et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être mis en place.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de la constipation, antagonistes des récepteurs opioïdes périphériques, Code ATC : A06AH05.

#### Mécanisme d'action

La naldémédine est un antagoniste des opioïdes qui se lie aux récepteurs opioïdes mu, delta et kappa. La naldémédine agit comme un antagoniste périphérique des récepteurs opioïdes mu dans les tissus tels que ceux de l'appareil digestif, ce qui diminue l'effet constipant des opioïdes sans neutraliser leurs effets sur le système nerveux central (SNC).

La naldémédine est un dérivé de la naltrexone à laquelle une chaîne latérale a été ajoutée, ce qui augmente la masse moléculaire et la surface polaire et diminue ainsi sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) ; il est attendu que la pénétration de la naldémédine dans le SNC soit négligeable à la dose recommandée. De plus, la naldémédine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux, ce qui peut également contribuer à réduire sa pénétration dans le SNC. Sur la base de ces données, il est attendu que la naldémédine agisse sur les opioïdes pour s'opposer à leurs effets constipants sans neutraliser leurs effets analgésiques sur le SNC.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la naldémédine ont été établies chez des patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO et chez des patients atteints d'un cancer et de CIO.

#### *Études cliniques chez des patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO*

La sécurité et l'efficacité de la naldémédine ont été évaluées chez des patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO dans deux études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 12 semaines, menées selon le même plan expérimental (études V9231 et V9232), dans lesquelles la naldémédine était utilisée sans laxatifs, et dans une troisième étude à long terme, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, de 52 semaines (étude V9235), dans laquelle la naldémédine était utilisée avec ou sans laxatifs à dose stable.

Des patients recevant une dose quotidienne stable d'opioïde  $\geq 30$  mg d'équivalent morphine depuis au moins quatre semaines avant l'inclusion et qui signalaient une CIO étaient éligibles à l'étude.

Dans les études V9231 et V9232, la CIO était confirmée par une période de pré-inclusion de deux semaines et était définie comme  $\leq 4$  selles spontanées (SS) au total pendant 14 jours consécutifs et  $< 3$  SS pendant une semaine donnée, avec au moins 25 % des selles spontanées accompagnées d'une ou plusieurs des conditions suivantes : (1) effort de défécation, (2) selles dures ou en morceaux, (3) sensation d'évacuation incomplète et (4) sensation d'obstruction/de blocage anorectal(e). Dans l'étude V9235, la CIO était confirmée par une période de pré-inclusion de deux semaines et était définie comme  $\leq 4$  SS au total pendant 14 jours consécutifs et  $< 3$  SS pendant une semaine donnée.

Une selle spontanée était définie comme une selle sans utilisation d'un laxatif de secours au cours des 24 heures précédentes.



Dans les études V9231 et V9232, les patients devaient soit ne pas utiliser de laxatifs, soit accepter d'arrêter d'utiliser des laxatifs au moment de la sélection et accepter de n'utiliser que les laxatifs de secours fournis pendant les périodes de sélection et de traitement. Tous les patients avaient utilisé préalablement des laxatifs pour le traitement de la CIO. Dans l'étude V9235, les patients recevant un traitement laxatif stable lors de la sélection (52,4 %) étaient autorisés à poursuivre ce même traitement sans modification pendant toute la durée de l'étude. Pendant les périodes de pré-inclusion et de traitement des trois études, le bisacodyl était utilisé en laxatif de secours si les patients n'avaient pas eu de selle spontanée pendant 72 heures et un lavement unique était autorisé s'ils n'avaient toujours pas eu de selle spontanée 24 heures après la prise de bisacodyl.

Les patients présentant des signes d'anomalies structurelles significatives de l'appareil digestif n'étaient pas inclus dans ces études.

Au total, 547 patients dans l'étude V9231, 551 patients dans l'étude V9232 et 1 246 patients dans l'étude V9235 ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir 200 microgrammes of naldémédine ou le placebo une fois par jour pendant 12 semaines dans les études V9231 et V9232 et pendant 52 semaines dans l'étude V9235.

Dans les trois études V9231, V9232 et V9235, l'âge moyen des patients était de 53,2 ans, 14,8 % étaient âgés de 65 ans et plus, 62 % étaient des femmes, 80,2 % étaient blancs.

Les trois types de douleurs les plus fréquents étaient dorsalgies (62,0 %), cervicalgies (8,3 %) et arthrose (5,3 %) dans l'étude V9231 et dorsalgies (53,6 %), douleur (10,2 %) et arthralgies (7,8 %) dans l'étude V9232. Les trois types de douleurs les plus fréquents dans l'étude V9235 étaient dorsalgies (58,0 %), arthrose (9,5 %) et cervicalgies (8,1 %).

Avant l'inclusion, les patients avaient utilisé leur opioïde actuel pendant une durée moyenne de 5 ans. Les patients qui participaient aux études V9231, V9232 et V9235 prenaient un large éventail d'opioïdes.

Les doses quotidiennes moyennes d'opioïde lors de l'inclusion étaient de respectivement 132,42 mg, 120,93 mg et 122,06 mg d'équivalent morphine dans les études V9231, V9232 et V9235. Le nombre moyen de selles spontanées lors de l'inclusion était de respectivement 1,31, 1,17 et 1,60 dans les études V9231, V9232 et V9235.

Dans les études V9231 et V9232, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de répondeurs en termes de selles spontanées, la réponse étant définie comme  $\geq 3$  SS par semaine et une variation  $\geq 1$  SS par semaine par rapport à l'inclusion pendant au moins 9 des 12 semaines de l'étude et 3 des 4 dernières semaines. Dans l'étude V9235, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation de la fréquence des selles spontanées par semaine de l'inclusion jusqu'aux semaines 12, 24, 36 et 52.

Dans les études V9231 et V9232, il a été observé une différence statistiquement significative pour le critère d'évaluation principal entre le groupe de traitement par la naldémédine et le placebo (voir tableau 3).

Les études V9231 et V9332 comportaient quatre critères d'évaluation secondaires (voir tableau 3).

**Tableau 3. Résultats cliniques dans les études V9231 et V9232**

	V9231		V9232	
	Naldémédine (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldémédine (N = 276)	Placebo (N = 274)
<b>Pourcentage de répondeurs en termes de SS</b>	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Différence entre traitements	13,0 % (IC à 95 % : 4,8 % ; 21,3 %, p = 0,0020*)		18,9 % (IC à 95 % : 10,8 % ; 27,0 %, p < 0,0001*)	
<b>Variation de la fréquence des SS par semaine (moyenne des MC)</b>				
De l'inclusion jusqu'aux 2 dernières semaines de traitement**	3,42	2,12	3,56	2,16
De l'inclusion jusqu'à la semaine 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
<b>Variation de la fréquence des SSC par semaine (moyenne des MC)</b>				
De l'inclusion jusqu'aux 2 dernières semaines de traitement**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>Variation de la fréquence par semaine des SS sans effort de défécation (moyenne des MC)</b>				
De l'inclusion jusqu'aux 2 dernières semaines de traitement***	1,46	0,73	1,85	1,10

IC = intervalle de confiance ; MC = moyenne des moindres carrés.

\* Statistiquement significative : valeurs p déterminées selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel.

\*\* p < 0,0001.

\*\*\* p = 0,0003 dans l'étude V9231 et p = 0,0011 dans l'étude V9232.

Dans l'étude V9235, l'efficacité de la naldémédine par rapport au placebo a été évaluée par la fréquence des selles en tant que critère secondaire, comme cela est présenté dans le tableau 4.

**Tableau 4. Variation de la fréquence des selles par semaine de l'inclusion jusqu'à chaque visite (moyenne des MC) dans l'étude V9235 - Population ITT**

	Naldémédine (N = 621)	Placebo (N = 620)
Fréquence moyenne de selles lors de l'inclusion	2,02	2,02
Variation de la fréquence des selles par semaine		
Semaine 12*	3,70	2,42
Semaine 24*	3,77	2,77
Semaine 36*	3,88	2,88
Semaine 52*	3,92	2,92

\* Valeur p nominale ≤ 0,0001.

L'efficacité et la sécurité ont également été évaluées dans des sous-groupes de patients répondeurs insuffisants aux laxatifs (RIL) et de patients non RIL.

Dans les études V9231 et V9232, les patients qui, selon les traitements concomitants enregistrés, recevaient un traitement laxatif avant l'inclusion dans l'étude et qui avaient arrêté de l'utiliser au cours des 30 jours précédant la sélection et avaient signalé une CIO étaient considérés comme RIL.

De plus, les patients qui n'avaient pas reçu de laxatifs au cours des 30 jours précédant la sélection et qui n'avaient reçu que le laxatif de secours lors de la sélection ou après celle-ci étaient considérés comme non RIL. Le nombre de patients dans les sous-groupes RIL et non RIL étaient de 629 (naldémédine : 317 et placebo : 312) et 451 (naldémédine : 223 et placebo : 228) dans les études V9231 et V9232 combinées. Tous les participants à l'étude avaient pris préalablement des laxatifs à un certain moment pour le traitement de la CIO avant l'inclusion dans l'étude V9231 ou V9232.

Dans le sous-groupe RIL, il a été observé un pourcentage plus élevé de répondeurs avec la naldémédine (46,4 %) qu'avec le placebo (30,2 %) et la différence entre les groupes (16,2 %) était statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ).

De façon concordante avec le sous-groupe RIL, il a été observé dans le sous-groupe non RIL un pourcentage plus élevé de répondeurs avec la naldémédine (54,3 %) qu'avec le placebo (38,9 %) et la différence entre les groupes (15,6 %) était statistiquement significative ( $p = 0,0009$ ).

Dans l'étude V9235, les données d'efficacité à long terme, définie comme la variation de la fréquence des selles à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, qui était évaluée en tant que critère secondaire, ont montré des améliorations de la fréquence des selles chez les patients du groupe traité par la naldémédine par rapport aux patients du groupe recevant le placebo, dans les deux sous-groupes RIL (3,10 *versus* 1,90,  $p = 0,0210$ ) et non RIL (4,26 *versus* 3,39,  $p = 0,1349$ ).

#### *Études cliniques chez des patients atteints d'un cancer et de CIO*

La sécurité et l'efficacité de la naldémédine ont également été évaluées dans deux études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo (V9222 et V9236), menées chez des patients atteints d'un cancer et de CIO.

Les patients devaient être traités par des opioïdes depuis au moins 14 jours avant la sélection et recevoir une dose stable. Les études comportaient une période de sélection de deux semaines, une période de traitement de deux semaines et une période de suivi de quatre semaines. Chez les patients recevant un traitement laxatif au moment de la visite de sélection, celui-ci devait être poursuivi à une dose stable jusqu'à la fin de la période de traitement. Les patients pouvaient recevoir un ou des laxatif(s) de secours selon les besoins, qu'ils soient ou non sous traitement laxatif stable lors de l'inclusion (sauf pendant les 24 heures précédant le début de la période de traitement).

Dans les études V9222 et V9236, la CIO était confirmée par une période de pré-inclusion de deux semaines et était définie comme  $\leq 5$  SS au cours des 14 jours consécutifs précédant la randomisation et au moins un des symptômes intestinaux suivants lors d'au moins 25 % de toutes les selles, quelle que soit l'utilisation de laxatifs de secours : effort de défécation pendant la selle, sensation d'évacuation incomplète, passage de selles dures ou en petits morceaux.

Dans les études V9222 et V9236, l'âge moyen des patients était de 64,3 ans, 51,8 % étaient âgés de 65 ans et plus, 39,4 % étaient des femmes et 97,1 % étaient japonais.

Les patients atteints d'un cancer et de CIO ont reçu la naldémédine 200 microgrammes ou le placebo pendant deux semaines. Le critère d'évaluation principal de l'étude V9236 et le critère secondaire de l'étude V9222, sans ajustement pour multiplicité, étaient le pourcentage de répondeurs en termes de selles spontanées pendant la période de traitement de deux semaines. Un répondeur était défini comme un patient obtenant  $\geq 3$  SS par semaine et une augmentation d'au moins 1 SS par semaine par rapport à l'inclusion pendant la période de traitement de deux semaines.

**Tableau 5. Pourcentage de répondeurs en termes de selles spontanées chez des patients atteints d'un cancer et de CIO pendant la période de traitement de deux semaines (études V9222 et V9236)**

	V9222			V9236		
	Naldémédine (N = 58)	Placebo (N = 56)	Différence entre traitements [IC à 95 %]	Naldémédine (N = 97)	Placebo (N = 96)	Différence entre traitements [IC à 95 %]
Patients répondeurs, 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 %]
Valeur p*			< 0,0001			< 0,0001

\* Statistiquement significative : valeurs p déterminées selon le test du Chi<sup>2</sup>.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rizmoic dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration à jeun, la naldémédine est absorbée, avec un temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale d'environ 0,75 heure. La biodisponibilité absolue de la naldémédine n'a pas été établie. Il est estimé qu'elle est de l'ordre de 20 % à 56 %.

Les aliments n'ont pas d'effet cliniquement significatif. La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) était diminuée de 35 % et le temps jusqu'à la  $C_{max}$  était prolongé de 0,75 heure après administration à jeun à 2,5 heures après administration au cours d'un repas, tandis que la consommation d'aliments n'a pas entraîné de différence significative de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps. Sur la base de ces données, la naldémédine peut être prise au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

### Distribution

La naldémédine est fortement liée aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine humaine et dans une moindre mesure à l'alpha-1-glycoprotéine acide et aux gammaglobulines, avec un rapport moyen de liaison aux protéines de 93,2 % chez l'homme. Le volume de distribution apparent est d'environ 155 litres.

### Biotransformation

La naldémédine est métabolisée principalement par le CYP3A en nor-naldémédine, avec une contribution mineure de l'UGT1A3 pour former la naldémédine 3-G.

Après administration orale de [<sup>14</sup>C]-naldémédine, le principal métabolite détecté dans le plasma était la nor-naldémédine, avec une exposition relative par rapport à la naldémédine d'environ 9 % à 13 %. La naldémédine 3-G était un métabolite mineur dans le plasma, avec une exposition relative de moins de 3 % par rapport à la naldémédine.

La naldémédine est également clivée dans l'appareil digestif pour former la benzamidine et l'acide carboxylique de naldémédine.

Dans les études *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes, la naldémédine n'a pas inhibé les principales enzymes CYP (incluant les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou CYP4A11) et n'est pas un inhibiteur des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K ou BSEP. La naldémédine n'a pas eu d'effet inducteur significatif sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 ou

CYP3A4. Par conséquent, il n'est pas attendu que le traitement par la naldémédine modifie la pharmacocinétique des médicaments co-administrés qui sont des substrats de ces enzymes et transporteurs.

#### Élimination

La demi-vie d'élimination apparente de la naldémédine est d'environ 11 heures et sa clairance totale apparente (CL/F) est de 8,4 L/h. Après administration orale de naldémédine radiomarquée, 57,3 % et 34,8 % de la dose ont été éliminés dans les urines et les fèces sous forme de [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-naldémédine et 20,4 % et 64,3 % de la dose ont été éliminés sous forme de [carbonyl-<sup>14</sup>C]-naldémédine dans les urines et les fèces respectivement. Environ 20 % de la dose de naldémédine sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

#### Linéarité/non-linéarité

La C<sub>max</sub> et l'ASC augmentent de façon presque proportionnelle à la dose dans l'éventail de doses de 0,1 à 100 mg. Une légère accumulation (1 à 1,3 fois) a été observée pour la C<sub>max</sub> et l'ASC après administration de doses répétées une fois par jour à jeun pendant 10 jours.

#### Pharmacocinétique dans les populations particulières

##### *Âge, sexe, poids et groupe ethnique*

Une analyse pharmacocinétique de population des études cliniques de la naldémédine n'a pas montré d'effet cliniquement significatif de l'âge, du sexe, du poids ou du groupe ethnique sur la pharmacocinétique de la naldémédine.

La pharmacocinétique de la naldémédine dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.2).

##### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique de la naldémédine après administration d'une dose unique de 200 microgrammes a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant des hémodialyses et comparée à celle observée chez des volontaires sains ayant une fonction rénale normale.

La pharmacocinétique de la naldémédine était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, les patients atteints d'IRT sous hémodialyse et les volontaires sains ayant une fonction rénale normale.

Chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse, les concentrations plasmatiques de naldémédine étaient similaires lorsque la naldémédine était administrée avant ou après l'hémodialyse, ce qui indique qu'elle n'était pas éliminée de la circulation sanguine par l'hémodialyse.

##### *Insuffisance hépatique*

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la naldémédine après administration d'une dose unique de 200 microgrammes a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique classifiée comme légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et comparée à celle observée chez des volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. La pharmacocinétique de la naldémédine était comparable chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et les volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de la naldémédine n'a pas été évalué.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et du développement embryonnaire et fœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez le rat, il a été observé un allongement de la phase de diœstrus aux doses  $\geq 10$  mg/kg/jour, mais pas à la dose de 1 mg/kg/jour (12 fois l'exposition [ASC<sub>0-24h</sub>] chez l'homme à la dose orale de 200 microgrammes). L'effet sur le cycle œstral n'est pas considéré comme cliniquement pertinent à la dose thérapeutique proposée. Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur la fertilité mâle ou femelle et sur les performances de reproduction aux doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (plus de 16 000 fois l'exposition [ASC<sub>0-24h</sub>] chez l'homme à la dose orale de 200 microgrammes).

Dans l'étude du développement pré- et postnatal chez le rat, une femelle recevant 1 000 mg/kg/jour est morte pendant la mise bas et un manque de soins maternels, un arrêt de la prise de poids et une diminution de la consommation alimentaire ont été constatés aux doses de 30 mg/kg/jour et 1 000 mg/kg/jour. Des diminutions de l'indice de viabilité le 4<sup>e</sup> jour suivant la naissance ont été observées aux doses de 30 mg/kg/jour et 1 000 mg/kg/jour et des poids faibles et un retard de dépliement du pavillon de l'oreille ont été constatés chez les petits à la dose de 1 000 mg/kg/jour. Il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères sur le développement pré- et postnatal à la dose de 1 mg/kg/jour (12 fois l'exposition [ASC<sub>0-24h</sub>] chez l'homme à la dose orale de 200 microgrammes).

Un passage transplacentaire de la radioactivité issue de la [carbonyl-<sup>14</sup>C]-naldémédine a été observé chez les rates gestantes. La radioactivité issue de la [carbonyl-<sup>14</sup>C]-naldémédine a été excrétée dans le lait chez les rates allaitantes.

Dans les études de toxicité juvénile chez le rat, aux mêmes paliers de doses, l'exposition chez les jeunes animaux (jour 10 post-partum) était plus élevée que chez les animaux adultes (augmentation de 2,3 à 7,4 fois). Chez les femelles, d'autres anomalies histopathologiques ont été observées à toutes les doses testées dans les ovaires (follicules tertiaires, kystes lutéiniques) en plus des irrégularités du cycle œstral, de l'hyperplasie des glandes mammaires et de la mucification vaginale déjà observées chez les animaux adultes (la dose la plus faible testée correspondait à une marge d'exposition de 6 ou plus, en fonction de l'âge des petits). Une ouverture vaginale avancée de 3 jours indiquant une apparition précoce de la maturité sexuelle a également été constatée, mais uniquement à des expositions élevées considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme à une dose orale de 200 microgrammes.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Mannitol

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose

Talc

Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en aluminium/aluminium contenant 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.

Boîtes de 7, 10, 28, 30, 84 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Pays-Bas

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 février 2019

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



## **A. FABRICANTS RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTÉRIEURE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rizmoic 200 microgrammes comprimés pelliculés

naldémédine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 microgrammes de naldémédine (sous forme de tosylate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés

10 comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

84 comprimés pelliculés

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rizmoic

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rizmoic 200 microgrammes comprimés

naldémédine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shionogi

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Rizmoic 200 microgrammes comprimés pelliculés naldémédine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rizmoic et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rizmoic
3. Comment prendre Rizmoic
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rizmoic
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Rizmoic et dans quels cas est-il utilisé

Rizmoic contient la substance active naldémédine.

C'est un médicament utilisé chez les adultes pour traiter la constipation causée par les médicaments contre la douleur (antalgiques) appelés opioïdes (par exemple morphine, oxycodone, fentanyl, tramadol, codéine, hydromorphone, méthadone).

Votre antalgique opioïde peut provoquer les symptômes suivants :

- diminution de la fréquence des selles ;
- selles dures ;
- douleurs abdominales ;
- douleur dans le rectum lors de l'effort pour évacuer des selles dures ;
- sensation que le rectum n'est toujours pas vide après la défécation.

Rizmoic peut être utilisé chez les patients qui utilisent un médicament opioïde pour des douleurs d'origine cancéreuse ou pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse ayant été traités préalablement par un laxatif.



## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rizmoic

### Ne prenez jamais Rizmoic :

- si vous êtes allergique à la naldémédine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez une occlusion ou une perforation intestinale ou si vous présentez un risque élevé d'occlusion intestinale, car une occlusion intestinale peut provoquer une perforation de la paroi intestinale.

Ne prenez **pas** ce médicament si l'un des cas ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rizmoic.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien **avant de prendre** Rizmoic :

- si vous présentez une maladie susceptible d'altérer votre paroi intestinale, par exemple :
  - ulcère gastrique ;
  - dilatation du côlon due à une maladie appelée syndrome d'Ogilvie ;
  - diverticulite (maladie provoquant une inflammation de l'intestin) ;
  - cancer de l'intestin ou du péritoine. Le péritoine est la membrane qui recouvre la cavité abdominale ;
  - maladie provoquant une inflammation sévère de l'appareil digestif, par exemple maladie de Crohn.
- si vous avez un cancer du cerveau ou du système nerveux central, une sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer. Si vous avez ces maladies et que vous développez des symptômes de sevrage des opioïdes (voir rubrique 4) ou si le médicament opioïde ne contrôle plus votre douleur, contactez immédiatement votre médecin.
- si vous avez eu un infarctus du myocarde (crise cardiaque) au cours des trois derniers mois ou si vous avez d'autres problèmes cardiaques sévères qui provoquent des symptômes quotidiens ;
- si vous avez une maladie du foie sévère telle qu'hépatite alcoolique, hépatite virale ou insuffisance hépatique ;
- si vous prenez certains médicaments tels que l'itraconazole pour traiter les infections fongiques (infections causées par des champignons) ou un antibiotique appelé rifampicine utilisé pour traiter la tuberculose et d'autres infections. Voir « Autres médicaments et Rizmoic ».

Si l'un de ces cas vous concerne, ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rizmoic.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin ou pharmacien **pendant le traitement** par Rizmoic :

- en cas d'apparition de **douleurs abdominales intenses, durables ou en aggravation**, car cela pourrait être un signe de perforation de la paroi intestinale pouvant engager le pronostic vital. Contactez immédiatement votre médecin et arrêtez de prendre Rizmoic ;
- si vous présentez des **symptômes de syndrome de sevrage des opioïdes** (voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels ?) qui peuvent apparaître dans les quelques minutes à plusieurs jours suivant la prise d'un médicament tel que Rizmoic. Arrêtez de prendre Rizmoic et contactez votre médecin si vous développez des symptômes de sevrage des opioïdes.
- si vous présentez **des douleurs abdominales intenses ou une diarrhée sévère**, informez votre médecin afin qu'il puisse vous surveiller et vous traiter par une réhydratation et par les médicaments appropriés si nécessaire.

### Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans car ses effets chez les enfants et adolescents ne sont pas connus.

### **Autres médicaments et Rizmoic**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- rifampicine, clarithromycine ou télithromycine (antibiotiques) ;
- itraconazole ou kétoconazole (médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques) ;
- ritonavir, indinavir ou saquinavir (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH) ;
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie) ;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament à base de plante utilisé pour traiter la dépression.

L'utilisation de ces médicaments avec Rizmoic peut modifier la façon d'agir de la naldémédine ou augmenter ses effets indésirables.

### **Rizmoic avec des boissons**

Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse en grandes quantités pendant le traitement par Rizmoic.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Les effets du médicament chez la femme enceinte ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, votre médecin vous indiquera si vous pouvez utiliser Rizmoic.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Rizmoic car on ne sait pas si la naldémédine passe dans le lait maternel. Si vous allaitez déjà, adressez-vous à votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Rizmoic n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **Rizmoic contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Rizmoic**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée est d'un comprimé de 200 microgrammes une fois par jour.
- Vous pouvez prendre Rizmoic avec ou sans laxatifs.
- Rizmoic peut être pris à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Cependant, une fois que vous avez commencé à prendre le médicament, prenez-le à peu près à la même heure chaque jour.
- Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de votre médicament opioïde avant de commencer le traitement par Rizmoic.

### **Si vous arrêtez d'utiliser votre médicament opioïde**

Vous devez arrêter de prendre Rizmoic lorsque vous arrêtez d'utiliser votre antalgique opioïde.

### **Si vous avez pris plus de Rizmoic que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Rizmoic que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital. Vous serez surveillé(e) afin que des symptômes de sevrage des opioïdes puissent être détectés (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions » et rubrique 4).

### **Si vous oubliez de prendre Rizmoic**

Si vous avez oublié de prendre un comprimé de Rizmoic, prenez-le dès que vous vous en rendez compte.

Cependant, si le délai jusqu'à votre prochaine dose est de moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée et attendez le moment de prendre le prochain comprimé.

**Ne prenez pas** de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Rizmoic**

Le fait d'arrêter de prendre Rizmoic tout en continuant à utiliser votre médicament opioïde peut entraîner une réapparition de la constipation.

Si vous arrêtez de prendre Rizmoic, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre Rizmoic et contactez votre médecin si vous présentez** une combinaison d'au moins trois des symptômes suivants de **sevrage des opioïdes** le même jour :

- sentiment de dépression ;
- nausées (envie de vomir) ou vomissements ;
- douleurs musculaires ;
- larmoiement ou écoulement nasal ;
- dilatation des pupilles ;
- poils hérissés (« chair de poule ») ;
- sueurs ;
- diarrhée ;
- bâillements ;
- fièvre ;
- insomnie.

Les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir avec ce médicament.

Si vous êtes traité(e) par un médicament opioïde pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse.

### **Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :**

- Si vous présentez une réaction allergique grave, arrêtez de prendre Rizmoic et consultez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Les réactions allergiques graves comprennent : œdème (gonflement) des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés pour avaler ou respirer, démangeaisons et urticaire..

### **Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- diarrhée ;
- douleurs abdominales ;
- nausées ;
- vomissements.

Si vous êtes traité(e) par un médicament opioïde pour un cancer.

**Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) :**

- diarrhée.

**Fréquents :**

- douleurs abdominales.

**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :**

- perforation gastro-intestinale (formation d'un trou dans la paroi intestinale).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Rizmoic**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et les plaquettes après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver les comprimés dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Rizmoic**

- Chaque comprimé contient 200 microgrammes de naldémédine (sous forme de tosylate).
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : mannitol, croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « Rizmoic contient du sodium ») et stéarate de magnésium.  
Pelliculage : hypromellose, talc et oxyde de fer jaune (E172).

### **Comment se présente Rizmoic et contenu de l'emballage extérieur**

Rizmoic est un comprimé pelliculé rond jaune d'environ 6,5 mm de diamètre portant la mention « 222 » et le logo Shionogi gravés sur une face et « 0,2 » sur l'autre face.

Le médicament est présenté en plaquettes en aluminium contenant 7, 10 ou 14 comprimés.

Boîtes de 7, 10, 28, 30, 84 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Pays-Bas

### **Fabricant**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464

1017CA Amsterdam  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

**ES**  
Casen Recordati, S.L.  
Tel: +34 91 659 15 50  
[info@casenrecordati.com](mailto:info@casenrecordati.com)

**IT**  
Shionogi Srl  
Tel: +39 06 94 805 118  
[contattaci@rizmoic.it](mailto:contattaci@rizmoic.it)

**UK (NI)**  
Sandoz Limited  
Tel: +44 (0)1276 698020  
[mailbox.sandoz-gb@sandoz.com](mailto:mailbox.sandoz-gb@sandoz.com)

**NL**  
Sandoz B.V.  
Tel: +31 (0)36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto: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](mailto:biuro@molteni.com.pl)

**FR**  
Shionogi SAS  
Tel: +33 (0)1 86 65 58 06  
[contactfrance@shionogi.eu](mailto:contactfrance@shionogi.eu)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.