

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rizmoic 200 mikrogram tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 200 mikrogram naldemedin (som tosilat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Rund, ca. 6,5 mm i diameter, gul tablett preget med "222" og Shionogi-logo på den ene siden og "0.2" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rizmoic er indisert til behandling av opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med et laksativ.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose av naldemedin er 200 mikrogram (én tablett) daglig.

Rizmoic kan brukes med eller uten laksantia.

Det kan tas når som helst på dagen, men det anbefales at det tas til samme tid hver dag.

Det er ikke nødvendig å endre doseringsregimet for analgetika før oppstart med Rizmoic.

Rizmoic må seponeres dersom behandling med smertestillende opioidlegemiddel seponeres.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre pasienter*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter eldre enn 65 år (se pkt. 5.2).

Grunnet begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter som er 75 år eller eldre, skal behandling med naldemedin innledes med forsiktighet i denne aldersgruppen.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Grunnet begrenset terapeutisk erfaring skal pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon overvåkes klinisk når behandling med naldemedin innledes.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Opioide smertestillende legemidler*

Det er begrenset erfaring hos pasienter behandlet med opioide smertestillende legemidler i døgndoser høyere enn tilsvarende 400 mg morfin. Det er ingen erfaring hos pasienter behandlet for forstoppelse induisert av partielle my-opioidagonister (f.eks. buprenorfin).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av naldemedin hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Rizmoic skal tas én gang daglig, med eller uten mat (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med kjent eller mistenkt gastrointestinal obstruksjon eller perforasjon eller pasienter med økt risiko for tilbakevendende obstruksjon, grunnet fare for gastrointestinal perforasjon (se pkt. 4.4).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Gastrointestinal perforasjon

Tilfeller av gastrointestinal perforasjon har blitt rapportert etter markedsføring, inkludert fatale tilfeller, ved bruk av naldemedin hos pasienter med økt risiko for gastrointestinal perforasjon (f.eks. divertikkelsykdom og underliggende malignitet i gastrointestinaltraktus eller peritoneale metastaser). Naldemedin skal ikke brukes hos pasienter med kjent eller mistenkt gastrointestinal obstruksjon eller hos pasienter med økt risiko for tilbakevendende obstruksjon, grunnet fare for gastrointestinal perforasjon (se pkt. 4.3). Det skal utvises forsiktighet ved bruk av naldemedin hos pasienter med tilstander som eventuelt kan medføre redusert integritet i gastrointestinaltraktus (f.eks. ulcusykdom, Ogilvies syndrom, malignitet i gastrointestinaltraktus, Crohns sykdom). Samlet nytte/risiko for den enkelte pasient skal vurderes. Pasienter bør overvåkes for utvikling av sterke, vedvarende eller forverrede abdominalsmerter. Ved mistanke om obstruksjon eller perforasjon skal naldemedin seponeres (se pkt. 4.3).

### Gastrointestinale bivirkninger

Abdominale bivirkninger (f.eks. abdominalsmerter, oppkast og diaré) har blitt rapportert med Rizmoic. Pasienter skal rådes til å rapportere sterke, vedvarende eller forverrede symptomer til lege. Ved kraftig diaré eller abdominalsmerter skal pasienten overvåkes og ved behov behandles for dehydrering ved rehydrering og egnet behandling (se pkt. 4.8).

### Opioidabstinenssyndrom

Opioidabstinenssyndrom er en gruppe av tre eller flere av følgende tegn eller symptomer: dysfori, kvalme eller oppkast, muskelverk, lakrimasjon eller rhinoré, pupillutvidelse eller piloereksjon eller svetting, diaré, gjesping, feber eller søvnløshet. Opioidabstinenssyndrom utvikles vanligvis fra noen minutter til flere dager etter administrering av en opioidantagonist. Forsiktighet skal utvises i forbindelse med opioidseponering. Pasienter skal rådes til å seponere naldemedin og kontakte lege dersom opioidabstinens oppstår. Tilfeller av mulig opioidabstinenssyndrom har blitt rapportert i naldemedins kliniske program (se pkt. 4.8).

Pasienter med forstyrrelser i blod-hjernebarrieren (f.eks. primær hjernemalignitet, metastaser i sentralnervesystemet (CNS) eller andre inflammatoriske tilstander, aktiv multippel sklerose og fremskreden Alzheimers sykdom) kan ha økt risiko for opioidabstinens eller redusert analgesi. Samlet nytte/risiko for naldemedin skal vurderes hos slike pasienter, med tett overvåking for symptomer på opioidabstinens.

### Pasienter med kardiovaskulære tilstander

I det kliniske studieprogrammet ble naldemedin ikke undersøkt hos pasienter med nylig hjerteinfarkt, slag eller forbigående iskemiske anfall de siste 3 månedene før screening. Slike pasienter skal overvåkes klinisk ved bruk av Rizmoic.

En QTc-studie gjennomført med naldemedin hos friske forsøkspersoner indikerte ingen forlengelse av QT-tiden. Pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom ble ikke ekskludert fra naldemedins kliniske studieprogram, hvor BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> og anamnese med hypertensjon og/eller dyslipidemi var de vanligst rapporterte risikofaktorene.

### Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Naldemedin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bruk av naldemedin er ikke anbefalt hos slike pasienter (se pkt. 4.2).

### Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere og -indusere

Samtidig bruk av naldemedin og sterke CYP3A-hemmere (f.eks. grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, indinavir, sakinavir, telitromycin og klaritromycin) gir økt naldemedineksponering og kan øke risikoen for bivirkninger. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås.

Samtidig bruk av naldemedin og sterke CYP3A-indusere (f.eks. johannesurt (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) gir redusert naldemedineksponering og kan redusere naldemedins effekt. Samtidig bruk av sterke CYP3A-indusere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av naldemedin og moderate CYP3A-indusere (f.eks. efavirenz) har ikke blitt klarlagt, og skal foretas med forsiktighet (se pkt. 4.5).

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er derfor så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekt av andre legemidler på naldemedin

Naldemedin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A med litt bidrag fra UGT1A3, og er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) (se pkt. 5.2).

#### *Interaksjoner med CYP3A-hemmere*

Itrakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte naldemedineksponering med 2,9 ganger, noe som kan medføre økt risiko for bivirkninger.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, som grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, indinavir, sakinavir, telitromycin og klaritromycin, bør unngås. Dersom samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ikke kan unngås, skal det overvåkes for bivirkninger (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere, som flukonazol, kan øke plasmakonsentrasjonen av naldemedin. Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere, skal det overvåkes for bivirkninger. Det er ingen risiko for interaksjon ved samtidig bruk av milde CYP3A-hemmere.

#### *Interaksjon med sterke og moderate CYP3A-indusere*

Rifampicin, en sterk CYP3A-induser, reduserte naldemedineksponering signifikant med 83 %.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-indusere, som johannesurt (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin, er ikke anbefalt. Samtidig bruk av naldemedin og moderate inducere (f.eks. efavirenz) har ikke blitt klarlagt, og pasienter skal overvåkes (se pkt. 4.4).

#### *Interaksjon med sterke P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av P-gp-hemmere, som ciklosporin, kan øke plasmakonsentrasjonen av naldemedin. Ved bruk av naldemedin samtidig med sterke P-gp-hemmere, skal det overvåkes for bivirkninger.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av naldemedin hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Bruk av naldemedin under graviditet kan utløse opioidabstinens hos et foster grunnet fosterets umodne blod-hjernebarriere.

Naldemedin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med naldemedin nødvendig.

### Amming

Det er ukjent om naldemedin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra rotter har vist utskillelse av naldemedin i melk (se pkt. 5.3).

Ved terapeutiske doser skilles de fleste opioider (f.eks. morfin, meperidin, metadon) ut i morsmelk i minimale mengder. Det er en teoretisk mulighet for at naldemedin utløser opioidabstinens hos nyfødte som ammes av mødre som bruker en opioidreseptoragonist.

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Naldemedin bør ikke brukes ved amming.

### Fertilitet

Det finnes ingen data på naldemedins effekt på fertilitet hos mennesker. Naldemedin ble vist å ikke ha klinisk relevante negative effekter på fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Naldemedin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse var abdominalsmerter (7,8 %), diaré (5,9 %), kvalme (3,6 %) og oppkast (1,1 %). De fleste av disse gastrointestinale bivirkningene var av mild til moderat alvorlighetsgrad og opphørte uten seponering av naldemedinbehandling. Ett alvorlig tilfelle av abdominalsmerter og ett alvorlig tilfelle av kvalme ble rapportert hos pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse.

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse var diaré (24,5 %) og abdominalsmerter (3,9 %). De fleste av disse gastrointestinale bivirkningene var av mild til moderat alvorlighetsgrad og opphørte ved behandling. To alvorlige tilfeller av diaré ble rapportert hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse.

### Bivirkningstabell

Bivirkninger med naldemedin 200 mikrogram tabletter hos pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse og hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse rapportert i kliniske studier er presentert i tabellene i henhold til MedDRAs organklassesystem. Frekvenskategorier er definert ved følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1. Bivirkninger presentert etter organklassesystem og frekvens hos pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse**

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet <sup>a</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Abdominal-smerter <sup>b</sup> Kvalme Oppkast			Gastrointestinal perforasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Opioidabstinenssyndrom		

<sup>a</sup>En rapport om alvorlig overfølsomhetsreaksjon ble observert i kliniske studier med naldemedin. Pasienten ble restituert etter å ha sluttet i studien

<sup>b</sup>MedDRA foretrukne betegnelser: abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, smerter i nedre abdomen og abdominalt ubehag

**Tabell 2. Bivirkninger presentert etter organklassesystem og frekvens hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse**

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Abdominal-smerter <sup>a</sup>		Gastrointestinal perforasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Opioidabstinenssyndrom	

<sup>a</sup>MedDRA foretrukne betegnelser: abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, smerter i nedre abdomen og abdominalt ubehag

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Opioidabstinenssyndrom*

Mulig opioidabstinens, definert som minst tre bivirkninger med mulig sammenheng med opioidabstinens som forekom på samme dag, og som ikke utelukkende var relatert til gastrointestinalesystemet, forekom hos 0,8 % (9/1163) av pasientene med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse som tok naldemedin, sammenlignet med 0,2 % (2/1165) av pasientene som tok placebo, uavhengig av vedlikeholdsbehandling med opioider, og 0,6 % (1/155) av pasientene med kreft og opioidindusert forstoppelse som tok naldemedin 200 mikrogram, sammenlignet med to 0 % (0/152) av pasientene som tok placebo. Symptomer omfattet, men var ikke begrenset til, hyperhidrose, frysninger, økt lakrimasjon, hetetokter/rødming, pyreksi, nysing, kuldefølelse, abdominalsmerter, diaré, kvalme, oppkast, artralgi, myalgi og takykardi (se pkt. 4.4).

#### *Gastrointestinale sykdommer*

Abdominalsmerter, diaré, kvalme og oppkast var de vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse og med pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse. De fleste av disse gastrointestinale bivirkningene var av mild til moderat alvorlighetsgrad og opphørte ved behandling. Andelen av seponering grunnet gastrointestinale, behandlingsrelaterte bivirkninger med naldemedin 200 mikrogram sammenlignet med placebo var henholdsvis 3,2 % og 1 % hos pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse og henholdsvis 4,5 % og 0 % hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

### Friske forsøkspersoner

En enkeltdose av naldemedin på opptil 100 mg og gjentatte doser på opptil 30 mg/døgn i 10 dager ble gitt til friske forsøkspersoner i kliniske studier. Doseavhengige økninger i gastrointestinalrelaterte bivirkninger, inkludert abdominalsmerter, diaré og kvalme, ble observert. Disse var av mild eller moderat alvorlighetsgrad og var forbigående.

### Pasienter med opioidindusert forstoppelse

En enkeltdose av naldemedin (0,01 mg til 3 mg) og gjentatte doser på 0,4 mg/døgn har blitt gitt til pasienter med opioidindusert forstoppelse i kliniske studier. En pasient som tok en enkeltdose av naldemedin på 1 mg fikk alvorlig legemiddelabstinenssyndrom, inkludert kvalme og magekramper, og fikk esomeprazol og ondansetron mot kvalme og midazolamhydroklorid mot magekramper.

Symptomene gikk over. I kliniske studier hadde pasienter med opioidindusert forstoppelse som fikk 0,4 mg/døgn (det dobbelte av anbefalt dose) i 4 uker, en økt insidens av gastrointestinalrelaterte bivirkninger, inkludert diaré og abdominalsmerter, hyppig i 1-2 dager etter første dosering.

### Behandling

Naldemedin har intet spesifikt antidot. Naldemedin fjernes ikke fra kroppen ved hemodialyse. Ved en overdosering skal pasienten overvåkes nøye for mulige tegn og symptomer på opioidabstinenssyndrom (se pkt. 4.4), og gis relevant symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forstoppelse, perifere opioidreseptorantagonister, ATC-kode: A06AH05.

### Virkningsmekanisme

Naldemedin er en antagonist av opioidbinding til my-, delta- og kappa-opioidreseptorer. Naldemedin fungerer som en perifert virkende my-opioidreseptorantagonist i vev som gastrointestinaltraktus, og reduserer dermed opioiders forstoppende effekt uten å reversere opioideffektene som medieres via sentralnervesystemet (CNS).

Naldemedin er et derivat av naltrekson, hvor det er lagt til en sidekjede som øker molekylvekten og det polare overflatearealet, noe som reduserer dets evne til å passere blod-hjernebarrieren.

Naldemedins CNS-penetrasjon forventes å være ubetydelig ved anbefalt dose. I tillegg er naldemedin et substrat for P-glykoprotein (P-gp)-efflukstransportøren, noe som også kan bidra til å redusere naldemedins penetrasjon til CNS. Basert på dette forventes naldemedin å utøve sin effekt mot forstoppelse på opioider uten å reversere deres CNS-medierte analgetiske effekt.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av naldemedin har blitt fastslått hos pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse og hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse.

*Kliniske studier hos pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse*  
Sikkerhet og effekt av naldemedin ble evaluert i to identiske, 12 ukers, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (studie V9231 og V9232), hvor naldemedin ble brukt uten laksantia, og i en tredje 52 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, langtidsstudie (studie V9235), hvor

naldemedin ble brukt med eller uten stabile laksantia hos pasienter med kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse.

Pasienter som fikk en stabil opioid morfinekvivalent daglig dose på  $\geq 30$  mg i minst 4 uker før inklusjon og som selv rapporterte opioidindusert forstoppelse, kvalifiserte for å delta.

I studie V9231 og V9232 ble opioidindusert forstoppelse bekreftet i løpet av en 2 ukers innkjøringsperiode og definert som ikke mer enn 4 spontane avføringer (SBM) totalt i løpet av 14 påfølgende dager og  $< 3$  SBM i en gitt uke med minst 25 % av SBM forbundet med én eller flere av følgende tilstander: (1) pressing, (2) hard eller klumpete avføring, (3) fornemmelse av ufullstendig tømming og (4) fornemmelse av anorektal obstruksjon/blokking. I studie V9235 ble opioidindusert forstoppelse bekreftet i løpet av en 2 ukers innkjøringsperiode og definert som ikke mer enn 4 SBM totalt i løpet av 14 påfølgende dager og  $< 3$  SBM i en gitt uke.

En SBM ble definert som en avføring uten behovsbasert bruk av laksantium siste 24 timer.

I studie V9231 og V9232 skulle pasientene enten ikke bruke laksantia eller være villige til å seponere bruk av laksantia ved tidspunktet for screening og være villige til kun å bruke utleverte behovsbaserte laksantia i screening- og behandlingsperioden. Alle pasientene hadde tatt laksantia tidligere til behandling av opioidindusert forstoppelse. I studie V9235 kunne pasienter som sto på et stabilt laksantieregime ved screening (52,4 %) fortsette å bruke det samme regimet uten endring gjennom hele studien. I innkjørings- og behandlingsperiodene i alle tre studier ble bisakodyl brukt som laksantium dersom pasienten ikke hadde hatt avføring på 72 timer, og én gangs bruk av et klyster var tillatt dersom pasienten fortsatt ikke hadde hatt avføring 24 timer etter inntak av bisakodyl.

Pasienter med holdepunkter for signifikante strukturelle forandringer i gastrointestinaltraktus ble ikke inkludert i disse studiene.

Totalt 547 pasienter i studie V9231, 551 pasienter i studie V9232 og 1246 pasienter i studie V9235 ble randomisert i et 1:1-forhold til å få 200 mikrogram naldemedin eller placebo én gang daglig i 12 uker i studie V9231 og V9232, og i 52 uker i studie V9235.

I studie V9231, V9232 og V9235 var forsøkspersonenes gjennomsnittsalder 53,2 år, 14,8 % var 65 år eller eldre, 62,0 % var kvinner, 80,2 % var hvite.

I studie V9231 var de tre vanligste typene av smerter rygg smerter (62,0 %), nakkesmerter (8,3 %) og osteoartritt (5,3 %). I studie V9232 var dette rygg smerter (53,6 %), smerter (10,2 %) og artralgi (7,8 %). I studie V9235 var de tre vanligste typene av smerter rygg smerter (58,0 %), osteoartritt (9,5 %) og nakkesmerter (8,1 %).

Før inklusjon hadde pasientene brukt sitt nåværende opioid i gjennomsnittlig 5 år. Pasientene som deltok i studie V9231, V9232 og V9235 tok mange forskjellige opioider. Gjennomsnittlig døgndosering av opioid morfinekvivalent ved baseline var henholdsvis 132,42 mg, 120,93 mg og 122,06 mg i studie V9231, V9232 og V9235. Gjennomsnittlig antall SBM ved baseline var henholdsvis 1,31, 1,17 og 1,60 i studie V9231, V9232 og V9235.

Det primære endepunktet i studie V9231 og V9232 var andelen av SBM-respondere, definert som:  $\geq 3$  SBM per uke og en endring fra baseline på  $\geq 1$  SBM per uke i minst 9 av de 12 studieukene og 3 av de siste 4 ukene. Det primære effektendepunktet i studie V9235 var endring i avføringsfrekvens per uke fra baseline til uke 12, 24, 36 og 52.

Det var en statistisk signifikant forskjell mellom naldemedinbehandlingsgruppen og placebo for det primære endepunktet i studie V9231 og V9232 (se tabell 3).

Det var 4 sekundære endepunkter i studie V9231 og V9232 (se tabell 3).



**Tabell 3. Kliniske resultater i studie V9231 og V9232**

	V9231		V9232	
	Naldemedin (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedin (N = 276)	Placebo (N = 274)
<b>Andel av SBM-respondere</b>	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Behandlingsforskjell	13,0 % (95 % KI: 4,8 %, 21,3 %, p = 0,0020*)		18,9 % (95 % KI: 10,8 %, 27,0 %, p < 0,0001*)	
<b>Endring i frekvens av SBM per uke (LS gjennomsnitt)</b>				
Fra baseline til de siste 2 behandlingssukene**	3,42	2,12	3,56	2,16
Fra baseline til uke 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
<b>Endring i frekvens av CSBM per uke (LS gjennomsnitt)</b>				
Fra baseline til de siste 2 behandlingssukene**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>Endring i frekvens av SBM uten pressing per uke (LS gjennomsnitt)</b>				
Fra baseline til de siste 2 behandlingssukene***	1,46	0,73	1,85	1,10

KI = konfidensintervall

\*Statistisk signifikant: p-verdier basert på Cochran-Mantel-Haenszel-test.

\*\* p < 0,0001

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

I studie V9235 ble effekt av naldemedin mot placebo vurdert som sekundære endepunkter basert på avføringsfrekvensen, som presentert i tabell 4.

**Tabell 4. Endring i avføringsfrekvens per uke fra baseline til hvert besøk (LS gjennomsnitt) ITT-populasjon i studie V9235**

	Naldemedin (N = 621)	Placebo (N = 620)
Gjennomsnittlig avføringsfrekvens ved baseline	2,02	2,02
Endring i avføringsfrekvens per uke		
Uke 12*	3,70	2,42
Uke 24*	3,77	2,77
Uke 36*	3,88	2,88
Uke 52*	3,92	2,92

\*nominell p ≤ 0,0001

Effekt og sikkerhet ble også undersøkt i undergrupper av pasienter med utilstrekkelig respons på laksantia (LIR, laxative inadequate responders) og ikke-LIR.

I studie V9231 og V9232 ble pasienter som, basert på registrering av samtidig brukte legemidler, sto på laksantiabehandling før inklusjon i studien og seponerte bruken inntil 30 dager før screening, og som selv rapporterte opioidindusert forstoppelse, ansett som LIR.

I tillegg ble pasienter som ikke brukte laksantia inntil 30 dager før screening og kun brukte utleverte behovsbaserte laksantia ved eller etter screening, ansett som ikke-LIR. Antall pasienter i undergruppene LIR og ikke-LIR var 629 (naldemedin: 317 og placebo: 312) og 451 (naldemedin: 223 og placebo: 228) samlet for studie V9231 og V9232. Alle pasientene hadde tidligere tatt laksantia på et eller annet tidspunkt til behandling av opioidindusert forstoppelse, før de ble inkludert i studie V9231 eller V9232.

I LIR-undergruppen ble det observert en større andel av respondere med naldemedin (46,4 %) sammenlignet med placebo (30,2 %), og forskjellen mellom gruppene (16,2 %) var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ).

I ikke-LIR-undergruppen ble det, sammenfallende med resultatene i LIR-undergruppen, observert en større andel av respondere med naldemedin (54,3 %) sammenlignet med placebo (38,9 %), og forskjellen mellom gruppene (15,6 %) var statistisk signifikant ( $p = 0,0009$ ).

I studie V9235 viste langtidseffektdata definert som endringen i avføringsfrekvens i uke 52 fra baseline, vurdert som et sekundært endepunkt, at forsøkspersoner i naldemedingruppen hadde forbedring i avføringsfrekvensen sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen i både LIR- (3,10 mot 1,90,  $p = 0,0210$ ) og ikke-LIR- (4,26 mot 3,39,  $p = 0,1349$ ) undergruppen.

#### *Kliniske studier hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse*

Sikkerhet og effekt av naldemedin ble også evaluert i 2 randomiserte, dobbeltblindede og placebokontrollerte studier (V9222 og V9236) hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse.

Forsøkspersoner skulle være behandlet med opioider i  $\geq 14$  dager før screening og skulle stå på en stabil dose. Studiene omfattet en 2 ukers screeningperiode, 2 ukers behandlingsperiode og 4 ukers oppfølgingsperiode. For pasienter som fikk laksantiabehandling ved screeningbesøket, måtte dette fortsettes i en stabil dose til slutten av behandlingsperioden. Pasienter kunne få behovsbaserte laksantia uavhengig av om de sto på et stabilt laksantiaregime ved baseline (unntatt siste 24 timer før oppstart av behandlingsperioden).

I studie V9222 og V9236 ble opioidindusert forstoppelse bekreftet i løpet av en 2 ukers innkjøringsperiode og definert som  $\leq 5$  SBM i løpet av 14 påfølgende dager før randomisering og  $\geq 1$  av følgende tarmsymptomer ved  $\geq 25$  % av alle avføringer uavhengig av bruk av behovsbaserte laksantia: forekomst av pressing ved avføring, fornemmelse av ufullstendig tømning, hard avføring eller små avføringskuler.

I studie V9222 og V9236 var forsøkspersonenes gjennomsnittsalder 64,3 år, 51,8 % var 65 år eller eldre, 39,4 % var kvinner 97,1 % var japanere.

Naldemedin 200 mikrogram eller placebo ble administrert i 2 uker til kreftpasienter med opioidindusert forstoppelse. Det primære endepunktet i studie V9236 og det sekundære endepunktet, uten justering for multiple sammenligninger, i studie V9222, var andelen av SBM-respondere i den 2 uker lange behandlingsperioden. En responder ble definert som en pasient med frekvens av SBM per uke  $\geq 3$  og en økning fra baseline på  $\geq 1$  SBM per uke i den 2 uker lange behandlingsperioden.

**Tabell 5. Andel av SBM-respondere hos pasienter med kreft og opioidindusert forstoppelse i den 2 uker lange behandlingsperioden (studie V9222 og V9236)**

	V9222			V9236		
	Naldemedin (N = 58)	Placebo (N = 56)	Behandlings- forskjell [95 % KI]	Naldemedin (N = 97)	Placebo (N = 96)	Behandlings- forskjell [95 % KI]
Pasienter som responderer, 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-verdi*			< 0,0001			< 0,0001

\*Statistisk signifikant: p-verdier basert på Chi-kvadrattest.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rizmoic i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av opioidindusert forstoppelse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Naldemedin absorberes med en tid til maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 0,75 timer ved fastende tilstand. Absolutt biotilgjengelighet av naldemedin har ikke blitt fastslått. Absolutt biotilgjengelighet av naldemedin er anslått å være i området 20 % til 56 %.

Det er ingen klinisk signifikant effekt av mat. Maksimal plasmakonsentrasjon ble redusert med 35 % og tid til maksimal plasmakonsentrasjon ble forlenget fra 0,75 timer ved fastende tilstand til 2,5 timer etter matinntak, mens det ikke ble observert noen signifikant forskjell i arealet under plasmakonsentrasjon-tidkurven etter matinntak. Basert på disse dataene kan naldemedin tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

Naldemedin er i høy grad bundet til serumproteiner, hovedsakelig til humant serumalbumin og i mindre grad til surt  $\alpha$ 1-glykoprotein og  $\gamma$ -globulin, med en gjennomsnittlig proteinbindingsgrad hos mennesker på 93,2 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 155 liter.

### Biotransformasjon

Naldemedin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A til nornaldemedin, med et lite bidrag fra UGT1A3 med dannelse av naldemedin 3-G.

Etter oral administrasjon av [14C]-merket naldemedin var den primære metabolitten i plasma nornaldemedin, med en relativ eksponering sammenlignet med naldemedin på ca. 9 til 13 %. Naldemedin 3-G var en mindre vesentlig metabolitt i plasma, med en relativ eksponering sammenlignet med naldemedin på mindre enn 3 %.

Naldemedin gjennomgår også spalting i gastrointestinaltraktus med dannelse av benzamidin og naldemedinkarboksylsyre.

I *in vitro*-studier ved klinisk relevante konsentrasjoner, hemmet ikke naldemedin de viktigste CYP-enzymene (inkludert isozymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A og CYP4A11), og det er ikke en hemmer av transportørene OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K og BSEP. Naldemedin medførte ingen signifikant induksjon av isozymene CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Behandling med naldemedin forventes derfor ikke å påvirke

farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler som er substrater for disse enzymene og transportører.

### Eliminasjon

Tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid for naldemedin er ca. 11 timer, og tilsynelatende totalclearance (CL/F) av naldemedin er 8,4 liter/time. Etter oral administrasjon av radiomerket naldemedin ble 57,3 % og 34,8 % av dosen utskilt i henholdsvis urin og feces som [oksadiazol-<sup>14</sup>C]-naldemedin, og 20,4 % og 64,3 % av dosen ble utskilt som [karbonyl-<sup>14</sup>C]-naldemedin i henholdsvis urin og feces. Omtrent 20 % av naldemedindosen utskilles uendret i urin.

### Linearitet/ikke-linearitet

Maksimal plasmakonsentrasjon og areal under plasmakonsentrasjon-tidkurven økte nesten proporsjonalt med dosen i doseområdet 0,1 til 100 mg. En liten akkumulering (1 til 1,3 ganger) ble observert for maksimal plasmakonsentrasjon og areal under plasmakonsentrasjon-tidkurven etter gjentatt dosering én gang daglig ved fastende tilstand i 10 dager.

### Farmakokinetikk hos undergrupper

#### *Alder, kjønn, kroppsvekt og rase*

En populasjonsfarmakokinetisk analyse fra kliniske studier med naldemedin påviste ingen klinisk relevant effekt av alder, kjønn, kroppsvekt eller rase på naldemedins farmakokinetikk.

Naldemedins farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Naldemedins farmakokinetikk etter administrasjon av en 200 mikrogram enkeltdose av naldemedin ble undersøkt hos forsøkspersoner med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, eller med hemodialysekrevene terminal nyresykdom (ESRD), og sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal nyrefunksjon.

Naldemedins farmakokinetikk var lik hos forsøkspersoner med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, forsøkspersoner med hemodialysekrevene ESRD og friske forsøkspersoner med normal nyrefunksjon.

Plasmakonsentrasjonen av naldemedin hos forsøkspersoner med dialysekrevene ESRD var lik når naldemedin ble administrert før og etter hemodialyse, noe som indikerer at naldemedin ikke fjernes fra blodet ved hemodialyse.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til en 200 mikrogram enkeltdose av naldemedin ble undersøkt hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon klassifisert som mild (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) og sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Naldemedins farmakokinetikk var lik hos forsøkspersoner med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) på naldemedins farmakokinetikk ble ikke undersøkt.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller embryo/føtal utvikling.

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter, ble det observert forlenget diøstrusfase fra og med 10 mg/kg/døgn, men dette ble ikke observert ved 1 mg/kg/døgn (12 ganger eksponeringen [AUC<sub>0-24hr</sub>]) hos mennesker ved en oral dose på 200 mikrogram). Effekten på brunstsyklusen antas ikke å være klinisk relevant ved den foreslåtte terapeutiske dosen. Det ble ikke observert negative effekter

på fertilitet og reproduksjonsevne hos hanner eller hunner ved opptil 1000 mg/kg/døgn (mer enn 16 000 ganger eksponeringen [AUC<sub>0-24hr</sub>] hos mennesker ved en oral dose på 200 mikrogram).

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter, døde et mordyr ved fødsel ved 1000 mg/kg/døgn, og det ble registrert dårlig dieaktivitet, hemmet kroppsvektøkning og redusert fødeinntak ved 30 og 1000 mg/kg/døgn. Redusert levedyktighetsindeks på dag 4 etter fødsel ble registrert ved 30 og 1000 mg/kg/døgn, og lav kroppsvekt og forsinket utfolding av ytre øre ble registrert ved 1000 mg/kg/døgn hos avkom. Det var ingen negative effekter på pre- og postnatal utvikling ved 1 mg/kg/døgn (12 ganger eksponeringen [AUC<sub>0-24hr</sub>] hos mennesker ved en oral dose på 200 mikrogram).

Placentapassasje av radioaktivitet fra [karbonyl-<sup>14</sup>C]-naldemedin ble observert hos drektige rotter. Radioaktivitet fra [karbonyl-<sup>14</sup>C]-naldemedin ble skilt ut i melk hos diegivende rotter.

I studier av juvenil toksisitet hos rotter ved samme dosenivåer, var eksponeringen hos juvenile dyr (PND 10) økt sammenlignet med voksne dyr (2,3 til 7,4 ganger). Nye histopatologiske funn ble observert ved alle doser testet hos hunnrotter i ovarier (tertiærfollikler/lutealcyster) i tillegg til uregelmessige brunstsykluser, hyperplasi i brystkjertler og vaginal slimproduksjon som allerede er observert hos voksne dyr (laveste dose testet tilsvarte en eksponeringsmargin på 6 eller mer, avhengig av avkommets alder). Tre dager tidligere vaginal åpning som indikerer tidlig start av kjønnsmodning ble også observert, men kun ved høye eksponeringer som anses å være tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering ved en oral dose på 200 mikrogram.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Mannitol

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose

Talkum

Gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/aluminium blisterpakning inneholdende 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. februar 2019

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nederland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rizmoic 200 mikrogram tabletter, filmdrasjerte  
naldemedin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 filmdrasjert tablett inneholder 200 mikrogram naldemedin (som tosilat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter  
10 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rizmoic

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rizmoic 200 mikrogram tabletter

naldemedin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Shionogi

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Rizmoic 200 mikrogram tabletter, filmdrasjerte naldemedin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rizmoic er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rizmoic
3. Hvordan du bruker Rizmoic
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rizmoic
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Rizmoic er og hva det brukes mot

Rizmoic inneholder virkestoffet naldemedin.

Det er et legemiddel som brukes til voksne for å behandle forstoppelse forårsaket av smertestillende legemidler, kalt opioider (f.eks. morfin, oksykodon, fentanyl, tramadol, kodein, hydromorfon, metadon).

Dine opioide smertestillende legemidler kan gi følgende symptomer:

- redusert avføringshyppighet
- hard avføring
- magesmerter
- smerter i endetarmen når du presser ut hard avføring
- fornemmelse av at tarmen fortsatt ikke er tom etter avføring.

Rizmoic kan brukes hos pasienter som bruker et opioidlegemiddel mot kreft smerter eller langvarige ikke-kreftrelaterte smerter, etter at de tidligere har blitt behandlet med et avføringsmiddel.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Rizmoic

##### **Bruk ikke Rizmoic:**

- dersom du er allergisk overfor naldemedin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom tarmen din er blokkert eller perforert, eller dersom det er høy risiko for at tarmen din blir blokkert, da en blokkering kan medføre at det oppstår hull i tarmveggen.

Bruk **ikke** dette legemidlet dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Rizmoic hvis du er usikker.



## Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek **før du bruker** Rizmoic:

- dersom du har en sykdom som kan påvirke tarmveggen, slik som:
  - magesår
  - forstørret tykktarm på grunn av en tilstand kjent som Ogilvies syndrom
  - divertikulitt (en sykdom med betennelse i tykktarmen)
  - kreft i mage eller bukhinne. Bukhinnen omgir mage- og tarmområdet
  - en sykdom som gir alvorlig betennelse i fordøyelsessystemet, som Crohns sykdom.
- dersom du har kreft i hjernen eller sentralnervesystemet, multipel sklerose eller Alzheimers sykdom. Kontakt lege umiddelbart dersom du har disse tilstandene og får opioidabstinenssymptomer (se avsnitt 4) eller dersom opioidlegemidlet ikke lenger kontrollerer smertene dine.
- dersom du har hatt et hjerteinfarkt siste 3 måneder eller dersom du har andre alvorlige hjerteproblemer som gir daglige symptomer.
- dersom du har alvorlig leversykdom, slik som alkoholrelatert leversykdom, virusinfeksjon i leveren eller nedsatt leverfunksjon.
- dersom du bruker visse legemidler, slik som itraconazol til behandling av soppinfeksjoner, eller et antibiotikum kalt rifampin til behandling av tuberkulose og andre infeksjoner. Se "Andre legemidler og Rizmoic".

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Rizmoic dersom noe av det ovennevnte gjelder deg eller hvis du er usikker.

Rådfør deg med lege eller apotek umiddelbart **mens du bruker** Rizmoic:

- dersom du får **sterke, vedvarende eller forverrede magesmerter**, da dette kan være et symptom på at det begynner å bli hull i tarmveggen, og kan være livstruende. Rådfør deg umiddelbart med lege og slutt å bruke Rizmoic.
- dersom du får **symptomer på opioidabstinenssyndrom** (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger), som kan oppstå fra noen minutter til flere dager etter inntak av et legemiddel som Rizmoic. Slutt å bruke Rizmoic og kontakt lege dersom du får opioidabstinenssymptomer.
- dersom du får **kraftig diaré eller magesmerter**. Rådfør deg med lege, slik at legen kan overvåke deg og ved behov behandle deg med væsketilførsel og egnede legemidler.

### Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til barn eller ungdom under 18 år, da virkningen av legemidlet hos barn og ungdom ikke er kjent.

### Andre legemidler og Rizmoic

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:

- rifampicin, klaritromycin eller telitromycin (antibiotika)
- itraconazol eller ketokonazol (legemidler til behandling av soppinfeksjoner)
- ritonavir, indinavir eller saquinavir (legemidler mot hiv-infeksjon)
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital (legemidler til behandling av epilepsi)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes mot depresjon

Bruk av disse legemidlene sammen med Rizmoic kan påvirke hvordan naldemedin virker eller øke dets bivirkninger.

### **Inntak av Rizmoic sammen med drikke**

Du skal ikke drikke store mengder grapefruktjuice mens du bruker Rizmoic.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Virkningene av legemidlet hos gravide kvinner er ikke kjent. Legen informerer deg om du kan bruke Rizmoic dersom du er gravid.

Du skal ikke amme under behandling med Rizmoic, da det ikke er kjent om naldemedin går over i morsmelk. Rådfør deg med lege dersom du allerede ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Rizmoic har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Rizmoic inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Rizmoic**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Anbefalt dose er én 200 mikrogram tablett én gang daglig.
- Du kan ta Rizmoic med eller uten avføringsmidler.
- Du kan ta Rizmoic når som helst på dagen, sammen med mat eller mellom måltider, men når du begynner å bruke legemidlet, skal du ta det til omtrent samme tid hver dag.
- Det er ikke nødvendig å endre dosen av ditt opioidlegemiddel før oppstart med Rizmoic.

### **Dersom du avbryter behandling med opioidlegemidlet**

Du skal avbryte behandling med Rizmoic når du avbryter behandling med det smertestillende opioidlegemidlet.

### **Dersom du tar for mye av Rizmoic**

Rådfør deg med lege eller oppsøk nærmeste sykehus dersom du har tatt for mye av Rizmoic. Du vil bli overvåket for opioidabstinenssymptomer (se avsnitt 2 under "Advarsler og forsiktighetsregler", og avsnitt 4).

### **Dersom du har glemt å ta Rizmoic**

Dersom du har glemt en tablett med Rizmoic, ta den så snart du husker det.

Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose, skal du imidlertid droppe den glemte dosen og vente til det er tid for å ta neste tablett.

**Du må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Rizmoic**

Dersom du avbryter behandling med Rizmoic mens du fortsetter å ta opioidlegemidlet, kan forstoppelsen komme tilbake. Rådfør deg med legen dersom du avbryter behandling med Rizmoic.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Slutt å bruke Rizmoic og kontakt lege dersom du får** en kombinasjon av 3 eller flere av følgende symptomer på **opioidabstinens** på samme dag:

- følelse av nedstemthet
- kvalme eller oppkast
- muskelverk
- rennende øyne eller nese
- pupillutvidelse
- gåsehud (hår på huden reiser seg)
- svetting
- diaré
- gjesping
- feber
- søvnvansker

Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Dersom du behandles med et opioidlegemiddel ved kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter.

**Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):**

- dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon skal du slutte å ta Rizmoic og oppsøke lege eller sykehus umiddelbart. Alvorlige allergiske reaksjoner omfatter: hevelse i hender, føtter, ankler, ansikt, lepper eller svelg som kan medføre svelge- eller pustevansker, kløe i huden og elveblest.

**Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):**

- diaré
- magesmerter
- kvalme
- oppkast

Dersom du behandles med et opioidlegemiddel ved kreft.

**Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):**

- diaré

**Vanlige:**

- magesmerter

**Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):**

- gastrointestinal perforasjon (det dannes et hull i tarmveggen)

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Rizmoic

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte tablettene mot lys og fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rizmoic

- 1 tablett inneholder 200 mikrogram naldemedin (som tosilat).
- Andre innholdsstoffer er:  
Tablettkjerne: Mannitol, krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 under "Rizmoic inneholder natrium") og magnesiumstearat.  
Filmdrasjering: hypromellose, talkum og gult jernoksid (E172).

### Hvordan Rizmoic ser ut og innholdet i pakningen

Rizmoic er en rund, ca. 6,5 mm i diameter, gul filmdrasjert tablett preget med "222" og Shionogi-logo på den ene siden og "0.2" på den andre siden.

Legemidlet er tilgjengelig i aluminium blisterpakninger inneholdende 7, 10 eller 14 tabletter. Pakningsstørrelser på 7, 10, 28, 30, 84 eller 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nederland

### Tilvirker

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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./Тlf/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)**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.