

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rizmoic 200 microgramas comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 microgramas de naldemedina (sob a forma de tosilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido redondo, amarelo, com aproximadamente 6,5 mm de diâmetro, com a gravação '222' e o logotipo da Shionogi num dos lados e '0.2' no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rizmoic é indicado para o tratamento da obstipação induzida por opioides (OIO) em doentes adultos que foram tratados anteriormente com laxantes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de naldemedina é de 200 microgramas (um comprimido) por dia.

Rizmoic pode ser utilizado com ou sem laxante(s). Pode ser tomado em qualquer altura do dia, mas recomenda-se que seja tomado todos os dias à mesma hora.

Não é necessário alterar o regime posológico dos analgésicos antes de se iniciar Rizmoic.

Rizmoic tem de ser descontinuado se o tratamento com o medicamento opioide para a dor for descontinuado.

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Dada a experiência terapêutica limitada em doentes com 75 anos de idade ou mais, a terapêutica com naldemedina deve ser iniciada com precaução neste grupo etário.

##### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Dada a experiência terapêutica limitada, os doentes com compromisso renal grave devem ser clinicamente monitorizados ao iniciarem a terapêutica com naldemedina.

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

Não se recomenda a utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Medicamentos opioides para a dor*

A experiência em doentes tratados com medicamentos opioides para a dor com doses diárias superiores ao equivalente a 400 mg de morfina é limitada. Não existe experiência em doentes tratados para a obstipação induzida por agonistas parciais do recetor  $\mu$  dos opioides (p. ex. buprenorfina).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia da naldemedina em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Via oral.

Rizmoic deve ser tomado uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Doentes com diagnóstico ou suspeita de obstrução ou perfuração gastrointestinal ou doentes com um risco aumentado de obstrução recorrente, devido ao potencial para perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Perfuração gastrointestinal

Foram notificados casos de perfuração gastrointestinal na experiência pós-comercialização, incluindo casos fatais, quando se utilizou a naldemedina em doentes com risco aumentado de perfuração gastrointestinal (GI) (p. ex., doença diverticular e doenças malignas subjacentes do trato gastrointestinal ou metástases peritoneais).

A naldemedina não pode ser utilizada em doentes com diagnóstico ou suspeita de obstrução GI ou em doentes com risco aumentado de obstrução recorrente devido ao potencial para perfuração GI (ver secção 4.3). Deve ter-se precaução ao utilizar a naldemedina em doentes com qualquer afeção que possa resultar em compromisso da integridade da parede do trato gastrointestinal (p. ex., úlcera péptica, síndrome de Ogilvie, doença maligna do trato GI, doença de Crohn). Deverá ter-se em consideração o benefício-risco global para cada doente. Os doentes devem ser monitorizados para ver se existe um agravamento ou desenvolvimento de dor abdominal intensa ou persistente. A naldemedina tem de ser descontinuada se houver suspeita de obstrução ou de perfuração (ver secção 4.3).

### Reações adversas gastrointestinais

Foram notificadas reações adversas abdominais (p. ex. dor abdominal, vômitos e diarreia) com Rizmoic. Os doentes devem ser aconselhados a notificarem sintomas intensos, persistentes ou um agravamento dos mesmos ao seu médico. Em casos de diarreia ou dor abdominal grave, o doente deve ser monitorizado e receber tratamento para a desidratação, recorrendo a reidratação e a tratamento apropriado, conforme necessário (ver secção 4.8).

### Síndrome de privação de opioides

A síndrome de privação de opioides constitui um conjunto de três ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: humor disfórico, náuseas ou vômitos, dores musculares, secreção lacrimal ou rinorreia, midríase ou piloereção ou sudação, diarreia, bocejos, febre ou insónias. A síndrome de privação de opioides desenvolve-se tipicamente no período de alguns minutos a vários dias após a administração de um antagonista de opioides. Deve ter-se precaução ao retirarem-se opioides. Os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem a naldemedina e a contactarem o seu médico se ocorrerem sintomas de privação de opioides. Foram notificados casos de possível síndrome de privação de opioides no programa clínico da naldemedina (ver secção 4.8).

Os doentes com distúrbios da barreira hematoencefálica (p. ex., doenças malignas primárias do cérebro, metástases no sistema nervoso central (SNC) ou outras afeções inflamatórias, esclerose

múltipla ativa e doença de Alzheimer em fase avançada) podem apresentar um risco aumentado de sintomas de privação de opioides ou de uma analgesia reduzida. O benefício-risco global da naldemedina deve ser tido em consideração nestes doentes devendo haver uma monitorização rigorosa de sintomas de privação de opioides.

#### Doentes com afeções cardiovasculares

A naldemedina não foi estudada no programa de ensaios clínicos em doentes com antecedentes recentes de enfarte do miocárdio, AVC ou acidente isquémico transitório no período de 3 meses do rastreio. Estes doentes devem ser monitorizados clinicamente enquanto estiverem a tomar Rizmoic. Um estudo do QTc efetuado com naldemedina em voluntários saudáveis não indicou haver um prolongamento do intervalo QT. Os doentes com fatores de risco de doença cardiovascular não foram excluídos do programa de ensaios clínicos da naldemedina, tendo um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e antecedentes clínicos de hipertensão e/ou dislipidemia sido os fatores de risco mais frequentemente notificados.

#### Compromisso hepático grave

A naldemedina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave. A utilização de naldemedina não é recomendada nestes doentes (ver secção 4.2).

#### Utilização concomitante com inibidores e indutores fortes da CYP3A

A utilização concomitante de naldemedina com inibidores fortes da CYP3A (p. ex. sumo de toranja, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina e claritromicina) leva a um aumento da exposição à naldemedina, podendo aumentar o risco de reações adversas. Deve evitar-se a utilização concomitante com inibidores fortes da CYP3A.

A utilização concomitante da naldemedina com indutores fortes da CYP3A (p. ex. hipericão (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) leva a uma diminuição da exposição à naldemedina, podendo reduzir a eficácia da naldemedina. A utilização concomitante com indutores fortes da CYP3A não é recomendada (ver secção 4.5). A utilização concomitante da naldemedina com indutores moderados da CYP3A (p. ex. efavirenz) não foi estabelecida e deve ser utilizada com precaução (ver secção 4.5).

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos de outros medicamentos na naldemedina

A naldemedina é primariamente metabolizada pela CYP3A com alguma contribuição da UGT1A3 e é um substrato da glicoproteína P (gp-P) (ver secção 5.2).

#### *Interações com inibidores da CYP3A*

O itraconazol, um inibidor forte da CYP3A, aumenta a exposição à naldemedina em 2,9 vezes, o que poderá resultar num aumento do risco de reações adversas.

A utilização concomitante de inibidores fortes da CYP3A, tais como o sumo de toranja, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina e claritromicina, deve ser evitada. Se a utilização com inibidores fortes da CYP3A for inevitável, proceder a monitorização para despistar reações adversas (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de inibidores moderados da CYP3A, tais como o fluconazol, pode aumentar a concentração plasmática da naldemedina. Se utilizado com inibidores moderados da CYP3A, monitorizar para despistar reações adversas.

Não existe qualquer risco de interação com a utilização concomitante de inibidores ligeiros da CYP3A.

#### *Interação com indutores fortes e moderados da CYP3A*

A rifampicina, um indutor forte da CYP3A, diminuiu significativamente a exposição à naldemedina em 83%.

A utilização concomitante de indutores fortes da CYP3A, como o hipericão (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína não é recomendada. A utilização concomitante da naldemedina com indutores moderados (p. ex. efavirenz) não foi estabelecida e, como tal, os doentes devem ser monitorizados (ver secção 4.4).

#### *Interação com inibidores fortes da gp-P*

A utilização concomitante de inibidores da gp-P, como a ciclosporina, pode aumentar as concentrações plasmáticas da naldemedina. Se a naldemedina for utilizada com inibidores fortes da gp-P, monitorizar para despistar reações adversas.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de naldemedina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização de naldemedina durante a gravidez poderá precipitar sintomas de privação de opioides no feto devido à imaturidade da barreira hematoencefálica fetal.

A naldemedina não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher requeira tratamento com a naldemedina.

### Amamentação

Desconhece-se se a naldemedina/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em ratos demonstraram haver excreção de naldemedina no leite (ver secção 5.3).

Em doses terapêuticas, a maior parte dos opioides (p. ex., morfina, meperidina, metadona) são excretados no leite humano em quantidades mínimas. Existe uma possibilidade teórica de que a naldemedina provoque sintomas de privação de opioides num neonato amamentado cuja mãe esteja a tomar um agonista dos recetores dos opioides.

Não pode ser excluído qualquer risco para a criança a amamentar.

A naldemedina não deve ser utilizada durante a amamentação.

### Fertilidade

Não existem dados humanos disponíveis sobre o efeito da naldemedina na fertilidade. Verificou-se que a naldemedina não tem quaisquer efeitos adversos clinicamente relevantes na fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da naldemedina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes com dor crónica não oncológica e OIO foram dor abdominal (7,8%), diarreia (5,9%), náuseas (3,6%) e vómitos (1,1%). A maioria destas reações adversas gastrointestinais foram de intensidade ligeira a moderada e resolveram-se sem se descontinuar o tratamento com naldemedina. Foi notificado um caso grave de dor abdominal e um caso grave de náuseas em doentes com dor crónica não oncológica e OIO.

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes com cancro e OIO foram diarreia (24,5%) e dor abdominal (3,9%). A maioria destas reações adversas gastrointestinais foram de intensidade ligeira a moderada e resolveram-se com tratamento. Foram notificados dois casos graves de diarreia em doentes com cancro e OIO.

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas com naldemedina 200 microgramas comprimidos em doentes com dor crónica não oncológica e OIO e em doentes com cancro e OIO, notificadas em estudos clínicos, encontram-se apresentadas nas tabelas de acordo com a classificação dos sistemas de órgãos do MedDRA. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade, em cada grupo de frequência.

**Tabela 1. Reações adversas apresentadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e a frequência em doentes com dor crónica não oncológica e obstipação induzida por opioides**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconhecido</b>
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade <sup>a</sup>	
Doenças gastrointestinais	Diarreia Dor abdominal <sup>b</sup> Náuseas Vómitos			Perfuração gastrointestinal
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Síndrome de privação de opioides		

<sup>a</sup>Observou-se uma notificação de reação de hipersensibilidade grave em estudos clínicos com naldemedina. O doente recuperou após descontinuação do estudo

<sup>b</sup>Termos preferidos do MedDRA: dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior e desconforto abdominal

**Tabela 2. Reações adversas apresentadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e a frequência em doentes com cancro e obstipação induzida por opioides**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Desconhecido</b>
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Dor abdominal <sup>a</sup>		Perfuração gastrointestinal
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Síndrome de privação de opioides	

<sup>a</sup>Termos preferidos do MedDRA: dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior e desconforto abdominal

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Síndrome de privação de opioides*

Possível síndrome de privação de opioides, definida como pelo menos três reações adversas potencialmente relacionadas com a privação de opioides que ocorreram no mesmo dia e que não estavam exclusivamente relacionadas com o sistema gastrointestinal, ocorreram em 0,8% (9/1.163) dos doentes com dor crónica não oncológica e OIO a tomar naldemedina, em comparação com 0,2% (2/1.165) dos doentes a tomar placebo, independentemente do tratamento de manutenção opioide, e

em 0,6% (1/155) dos doentes com cancro e OIO a tomar 200 microgramas de naldemedina em comparação com 0% (0/152) dos doentes a tomar placebo. Os sintomas incluíram, mas não se limitaram a hiperidrose, arrepios, hipersecreção lacrimal, rubor /afrontamentos, pirexia, espirros, sensação de frio, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, artralgia, mialgia e taquicardia (ver secção 4.4).

#### Doenças gastrointestinais

Dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos foram as reações adversas mais frequentemente notificadas em estudos clínicos com doentes com dor crónica não oncológica e OIO e com doentes com cancro e OIO. A maioria destas reações adversas gastrointestinais foram de intensidade ligeira a moderada e resolveram-se com tratamento. A taxa de descontinuação devido a acontecimentos adversos gastrointestinais emergentes do tratamento com 200 microgramas de naldemedina em comparação com placebo foi de 3,2% e 1%, respetivamente, em doentes com dor crónica não oncológica e OIO e de 4,5% e 0%, respetivamente, em doentes com cancro e OIO.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

#### Voluntários saudáveis

Administrou-se uma dose única de naldemedina até 100 mg e doses múltiplas até 30 mg/dia durante 10 dias a voluntários saudáveis em estudos clínicos. Foram observados aumentos das reações adversas relacionadas com o trato gastrointestinal dependentes da dose, incluindo dor abdominal, diarreia e náuseas. Estas foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se.

#### Doentes com OIO

Administrou-se uma dose única de naldemedina (0,01 mg a 3 mg) e doses múltiplas de 0,4 mg/dia a doentes com OIO em estudos clínicos. Um doente que tomou uma dose única de 1 mg de naldemedina teve síndrome de privação do fármaco grave, incluindo náuseas e câibras no estômago, tendo-lhe sido administrado esomeprazol e ondansetron para as náuseas e cloridrato de midazolam para as câibras no estômago. Os sintomas resolveram-se. Nos estudos clínicos, os doentes com OIO aos quais foram administrados 0,4 mg/dia (duas vezes a dose recomendada) durante 4 semanas tiveram um aumento da incidência de reações adversas medicamentosas relacionadas com o trato GI, incluindo diarreia e dor abdominal, frequentemente no período de 1-2 dias após a administração inicial da dose.

#### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a naldemedina. A naldemedina não é removida do organismo por hemodiálise. Em caso de uma sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar potenciais sinais e sintomas de síndrome de privação de opioides (ver secção 4.4), devendo ser-lhes fornecidos cuidados de suporte apropriados.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para a obstipação, antagonistas periféricos dos recetores opioides, código ATC: A06AH05.

#### Mecanismo de ação

A naldemedina é um antagonista da ligação dos opioides aos recetores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ . A naldemedina funciona como um antagonista dos recetores opioides  $\mu$  de ação periférica nos tecidos,

tais como os do trato gastrointestinal, diminuindo por conseguinte os efeitos da obstipação dos opioides sem reverter os efeitos opioides mediados pelo sistema nervoso central (SNC). A naldemedina é um derivado da naltrexona à qual foi acrescentada uma cadeia lateral que aumenta o peso molecular e a área de superfície polar, reduzindo assim a sua capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE); é de se prever que a penetração da naldemedina no SNC seja desprezável na dose recomendada. Adicionalmente, a naldemedina é um substrato do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P), que poderá também estar envolvida na redução da penetração da naldemedina no SNC. Com base nisto, prevê-se que a naldemedina exerça os seus efeitos antiobstipação nos opioides sem reverter os seus efeitos analgésicos mediados pelo SNC.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da naldemedina foram estabelecidas em doentes com dor crónica não oncológica e OIO e em doentes com cancro e OIO.

#### *Estudos clínicos em doentes com dor crónica não oncológica e OIO*

A segurança e eficácia da naldemedina foram avaliadas em dois ensaios idênticos, aleatorizados de 12 semanas, em dupla ocultação e controlados com placebo (estudos V9231 e V9232) nos quais a naldemedina foi utilizada sem laxantes e, num terceiro ensaio a longo prazo, aleatorizado de 52 semanas, em dupla ocultação e controlado com placebo (estudo V9235) no qual a naldemedina foi utilizada com ou sem laxantes estáveis em doentes com dor crónica não oncológica e OIO.

Os doentes a receber uma dose diária estável de um opioide equivalente a morfina  $\geq 30$  mg durante, pelo menos, 4 semanas antes do recrutamento e com OIO comunicada pelos próprios foram elegíveis para participar.

Nos estudos V9231 e V9232, a OIO foi confirmada através de um período introdutório de 2 semanas e foi definida como um total de não mais de 4 evacuações espontâneas (EEs) ao longo de 14 dias consecutivos e  $<3$  EEs numa dada semana, com pelo menos 25% das EEs estando associadas a uma ou mais das seguintes situações: (1) esforço, (2) fezes duras ou grumosas; (3) ter a sensação de uma evacuação incompleta; e (4) ter uma sensação de obstrução/bloqueio. No estudo V9235, a OIO foi confirmada através de um período introdutório de 2 semanas e foi definida como um total de não mais de 4 EEs durante 14 dias consecutivos e  $<3$  EEs numa dada semana.

Uma EE foi definida como uma evacuação sem utilização de um laxante em SOS nas últimas 24 horas.

Nos estudos V9231 e V9232, os doentes ou não poderiam estar a utilizar laxantes ou teriam de estar dispostos a descontinuar a utilização de laxantes na altura do rastreio e estar dispostos a utilizar apenas os laxantes em SOS fornecidos durante os períodos de rastreio e de tratamento. Todos os participantes no estudo tinham tomado laxantes anteriormente para o tratamento da OIO. No estudo V9235, foi permitido aos doentes que estavam a fazer um regime estável de laxantes aquando do rastreio (52,4%) continuarem a utilizar esse mesmo regime sem alteração durante a duração do estudo. Nos períodos introdutórios e de tratamento dos três estudos, utilizou-se bisacodilo como laxante em SOS se os doentes não tivessem evacuado durante 72 horas e foi-lhes permitida a utilização única de um enema se não tivessem ainda evacuado 24 horas após a toma de bisacodilo.

Os doentes com evidência de anomalias estruturais significativas do trato gastrointestinal não foram incluídos nestes estudos.

Um total de 547 doentes no estudo V9231, 551 doentes no estudo V9232 e 1,246 doentes no estudo V9235, foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 200 microgramas de naldemedina ou placebo uma vez por dia, durante 12 semanas, para os estudos V9231 e V9232, e durante 52 semanas para o estudo V9235.

Nos estudos V9231, V9232 e V9235, a idade média dos indivíduos nos três estudos era de 53,2 anos; 14,8% tinham 65 anos de idade ou mais; 62,0% eram do sexo feminino; 80,2% eram caucasianos.

No estudo V9231, os três tipos de dor mais frequente foram dorsalgia (62,0%); dor cervical (8,3%) e osteoartrite (5,3%). No estudo V9232, foram dorsalgia (53,6%); dor (10,2%) e artralgia (7,8%). No estudo V9235, os três tipos de dor mais frequente foram dorsalgia (58,0%); osteoartrite (9,5%) e dor cervical (8,1%).

Antes do recrutamento, os doentes tinham estado a utilizar os seu opioide atual durante uma média de 5 anos. Os doentes que participaram nos estudos V9231, V9232 e V9235 estavam a tomar uma gama alargada de opioides.

A dose diária média de opioide equivalente à morfina no início do estudo era de 132,42 mg, 120,93 mg e 122,06 mg por dia para os estudos V9231, V9232 e V9235, respetivamente. O valor médio de EEs no início do estudo foi de 1,31; 1,17 e 1,60 para os estudos V9231, V9232 e V9235, respetivamente.

O parâmetro de avaliação primário para os estudos V9231 e V9232 foi a proporção de respondedores com EEs, definido como:  $\geq 3$  EEs por semana e uma alteração em relação ao início do estudo de  $\geq 1$  EE por semana durante, pelo menos, 9 das 12 semanas de estudo e 3 das últimas 4 semanas. O parâmetro de avaliação primário da eficácia para o estudo V9235 foi a alteração na frequência de evacuações por semana entre o início do estudo e as semanas 12, 24, 36 e 52.

Houve uma diferença estatisticamente significativa para o grupo de tratamento da naldemedina *versus* o placebo para o parâmetro de avaliação primário nos estudos V9231 e V9232 (ver tabela 3).

Houve 4 parâmetros de avaliação secundários nos estudos V9231 e V9232 (ver tabela 3).

**Tabela 3. Resultados clínicos para os estudos V9231 e V9232**

	V9231		V9232	
	Naldemedina (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedina (N=276)	Placebo (N=274)
<b>Proporção de respondedores com EE</b>	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Diferença de tratamento	13,0% (IC 95%: 4,8%; 21,3%, $p=0,0020^*$ )		18,9% (IC 95%: 10,8%; 27,0%, $p<0,0001^*$ )	
<b>Alteração na frequência de EEs por semana (média dos mínimos quadrados)</b>				
Desde o início do estudo até às últimas 2 semanas de tratamento**	3,42	2,12	3,56	2,16
Desde o início do estudo até à semana 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
<b>Alteração na frequência de EECs por semana (média dos mínimos quadrados)</b>				
Desde o início do estudo até às últimas 2 semanas de tratamento**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>Alteração na frequência de EEs sem esforço por semana (média dos mínimos quadrados)</b>				
Desde o início do estudo até às últimas 2 semanas de tratamento***	1,46	0,73	1,85	1,10

IC= Intervalo de confiança

\*Estatisticamente significativo: valores de  $p$  com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel.

\*\*  $p<0,0001$

\*\*\*  $p=0,0003$  para o estudo V9231 e  $p=0,0011$  para o estudo V9232

Para o estudo V9235, a eficácia da naldemedina vs. placebo foi avaliada como parâmetro de avaliação secundário final pela frequência de evacuações, conforme apresentado na tabela 4.

**Tabela 4. Alteração na frequência de evacuações por semana desde o início do estudo até cada visita (média dos mínimos quadrados); População ITT no estudo V9235**

	Naldemedina (N=621)	Placebo (N=620)
Frequência média de evacuações no início do estudo	2,02	2,02
Alteração na frequência de evacuações por semana		
Semana 12*	3,70	2,42
Semana 24*	3,77	2,77
Semana 36*	3,88	2,88
Semana 52*	3,92	2,92

\*  $p$  nominal  $\leq 0,0001$

A eficácia e segurança foram também avaliadas nos subgrupos dos respondedores com resposta inadequada aos laxantes (*laxative inadequate responders* - LIR) e dos não LIR.

Nos estudos V9231 e V9232, os doentes que, com base nos registos de medicação concomitante, estavam a fazer terapêutica com laxantes antes de entrarem para o estudo e que pararam a sua utilização 30 dias antes do rastreio, e que tinham sido os próprios a comunicar a OIO, foram considerados como LIR.

Para além disso, os doentes que não se encontravam a receber laxantes nos 30 dias anteriores ao rastreio e que receberam apenas laxantes em SOS aquando do rastreio ou após o mesmo foram considerados não LIR. O número de doentes nos subgrupos dos LIR e não LIR foi de 629 (naldemedina: 317 e placebo: 312) e de 451 (naldemedina: 223 e placebo: 228) para os estudos V9231 e V9232 agrupados. Todos os participantes no estudo tinham tomado laxantes anteriormente para o tratamento da OIO antes de entrar nos estudos V9231 ou V9232.

No subgrupo dos LIR, observou-se uma maior proporção de respondedores com naldemedina (46,4%) em comparação com o placebo (30,2%) e a diferença entre os grupos (16,2%) foi estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

No subgrupo dos não LIR, consistente com os resultados do subgrupo dos LIR, observou-se uma maior proporção de respondedores com naldemedina (54,3%) em comparação com o placebo (38,9%) e a diferença entre os grupos (15,6%) foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0009$ ).

Para o estudo V9235, os dados de eficácia a longo prazo, definidos como a alteração na frequência de EEs na semana 52 em relação ao início do estudo, avaliada como parâmetro de avaliação final da eficácia, mostrou que os indivíduos no grupo da naldemedina apresentavam melhorias na frequência de EEs em comparação com os indivíduos no grupo do placebo em ambos os subgrupos, LIR (3,10 vs 1,90,  $p = 0,0210$ ) e não LIR (4,26 vs 3,39,  $p = 0,1349$ ).

#### *Estudos clínicos em doentes com cancro e OIO*

A segurança e eficácia da naldemedina foram também avaliadas em 2 estudos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo (V9222 e V9236) em doentes com cancro e OIO.

Os indivíduos tinham de ser tratados com opioides durante  $\geq 14$  dias antes do rastreio e tinham de estar a receber uma dose estável. Os estudos incluíram um período de rastreio de 2 semanas, um período de tratamento de 2 semanas e um período de seguimento de 4 semanas. Para os doentes que estavam a receber terapêutica laxante na visita de rastreio, a mesma tinha de ser continuada com uma dose estável até ao fim do período de tratamento. Foi permitido aos doentes receberem laxante(s) em SOS,

conforme necessário, independentemente de estarem a fazer um regime estável com um laxante no início do estudo (exceto no período de 24 horas após o início do período de tratamento).

Nos estudos V9222 e V9236, a OIO foi confirmada através de um período introdutório de 2 semanas e foi definida como  $\leq 5$  EEs durante os 14 dias consecutivos antes da aleatorização e  $\geq 1$  dos seguintes sintomas em  $\geq 25\%$  de todas evacuações, independentemente da utilização de laxantes em SOS: presença de esforço durante a evacuação, sensação de evacuação incompleta, evacuar fezes duras e em pequenos grumos.

Nos estudos V9222 e V9236, a idade média dos indivíduos era de 64,3 anos; 51,8% tinham 65 anos de idade ou mais; 39,4% eram do sexo feminino e 97,1% eram Japoneses.

Foram administrados 200 microgramas de naldemedina ou placebo durante 2 semanas a doentes com cancro com OIO. O parâmetro de avaliação primário para o estudo V9236 e o parâmetro de avaliação secundário, sem ajuste em termos de multiplicidade, para o estudo V9222, foram a proporção de respondedores com EEs durante o período de tratamento de 2 semanas. Um respondedor foi definido como um doente com uma frequência  $\geq 3$  EEs por semana e um aumento desde o início do tratamento  $\geq 1$  EE por semana durante o período de tratamento de 2 semanas.

**Tabela 5. Proporção de respondedores com EEs em doentes com cancro e OIO durante o período de tratamento de 2 semanas (estudos V9222 e V9236)**

	V9222			V9236		
	Naldemedina (N=58)	Placebo (N=56)	Diferença de tratamento [IC 95%]	Naldemedina (N=97)	Placebo (N=96)	Diferença de tratamento [IC 95%]
Doentes que responderam, 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%]
Valor de p*			<0,0001			<0,0001

\*Estatisticamente significativo: valores de *p* com base no teste do qui-quadrado.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rizmoic em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da obstipação induzida por opioides (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A naldemedina é absorvida com um tempo até atingir a concentração plasmática máxima de, aproximadamente, 0,75 horas no estado em jejum. A biodisponibilidade absoluta da naldemedina não foi estabelecida. Estima-se que a biodisponibilidade absoluta da naldemedina se encontre no intervalo de 20% a 56%.

Não existe um efeito clinicamente significativo dos alimentos. A concentração plasmática máxima diminuiu em 35% e o tempo até atingir a concentração plasmática máxima atrasou de 0,75 horas no estado em jejum para 2,5 horas no estado pós-prandial, não se tendo observado uma diferença significativa na área sob a curva da concentração plasmática-tempo com a ingestão de alimentos. Com base nestes dados, a naldemedina pode ser tomada com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

### Distribuição

A naldemedina encontra-se altamente ligada às proteínas do soro, predominantemente à albumina sérica humana e, numa extensão menor, à  $\alpha 1$ -ácido-glicoproteína e  $\gamma$ -globulina, com uma razão média de ligação às proteínas no ser humano de 93,2%. O volume de distribuição aparente é de, aproximadamente, 155 litros.

### Biotransformação

A naldemedina é metabolizada primariamente pela CYP3A dando origem a nor-naldemedina, com uma contribuição menor da UGT1A3 para formar naldemedina 3-G.

Após a administração oral de naldemedina radiomarcada com [<sup>14</sup>C], o metabolito principal no plasma foi a nor-naldemedina, com uma exposição relativa em comparação com a naldemedina de aproximadamente 9 a 13%. A naldemedina 3-G foi um metabolito menor no plasma, com uma exposição relativa à naldemedina de menos de 3%.

A naldemedina também sofre clivagem no trato gastrointestinal formando benzamidina e naldemedina ácido carboxílico.

Em estudos *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes, a naldemedina não inibiu as principais enzimas CYP (incluindo as isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou CYP4A11) e não é um inibidor dos transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K ou BSEP. A naldemedina não causou uma indução significativa das isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Por conseguinte, não se prevê que o tratamento com naldemedina altere a farmacocinética de medicamentos coadministrados que sejam substratos destas enzimas e transportadores.

### Eliminação

A semivida de eliminação terminal aparente da naldemedina é de, aproximadamente, 11 horas e a depuração total aparente (CL/F) da naldemedina é de 8,4 l/h. Após a administração oral de naldemedina radiomarcada, 57,3% e 34,8% da dose foi excretada na urina e nas fezes na forma de [oxadiazol-<sup>14</sup>C]-naldemedina e 20,4% e 64,3% da dose foi excretada na forma de [carbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedina na urina e nas fezes, respetivamente. Aproximadamente, 20% da dose de naldemedina é excretada inalterada na urina.

### Linearidade/não linearidade

A concentração plasmática máxima e a área sob a curva da concentração plasmática-tempo aumentaram de uma forma quase proporcional à dose no intervalo de doses de 0,1 a 100 mg. Observou-se uma ligeira acumulação (1 a 1,3 vezes) para a concentração plasmática máxima e para a área sob a curva da concentração plasmática-tempo após a administração de uma dose diária múltipla no estado de jejum durante 10 dias.

### Farmacocinética em subpopulações

#### *Idade, género, peso corporal e raça*

Uma análise farmacocinética da população de estudos clínicos com naldemedina não identificou um efeito clinicamente significativo da idade, género, peso corporal ou raça na farmacocinética da naldemedina.

A farmacocinética da naldemedina na população pediátrica não foi estudada (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

A farmacocinética da naldemedina após a administração de uma dose única de 200 microgramas de naldemedina foi estudada em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave ou com doença renal em fase terminal (ESRD) com necessidade de hemodiálise, e foi comparada com a de indivíduos saudáveis com função renal normal.

A farmacocinética da naldemedina entre indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave ou indivíduos com ESRD com necessidade de hemodiálise e indivíduos saudáveis com função renal normal foi semelhante.

As concentrações plasmáticas da naldemedina em indivíduos com ESRD com necessidade de diálise foram semelhantes quando a naldemedina foi administrada pré- ou pós-hemodiálise, indicando que a naldemedina não foi removida do sangue por hemodiálise.

### *Compromisso hepático*

Estudou-se o efeito do compromisso hepático na farmacocinética de uma dose única de 200 microgramas de naldemedina em indivíduos com compromisso hepático classificado como ligeiro (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh) e foi comparado com indivíduos saudáveis com função hepática normal. A farmacocinética da naldemedina entre indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado e em indivíduos saudáveis com função hepática normal foi semelhante. O efeito do compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) na farmacocinética da naldemedina não foi avaliado.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e desenvolvimento embrio-fetal.

No estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce no rato, observou-se um prolongamento da fase diestro com 10 mg/kg/dia e superior, mas o mesmo não se observou com 1 mg/kg/dia (12 vezes a exposição [AUC<sub>0-24h</sub>]) no ser humano com uma dose oral de 200 microgramas). O efeito no ciclo estro não é considerado clinicamente relevante na dose terapêutica proposta. Não se observaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade masculina e feminina e no desempenho reprodutivo com até 1000 mg/kg/dia (mais de 16.000 vezes a exposição [AUC<sub>0-24h</sub>]) no ser humano com uma dose oral de 200 microgramas).

No estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal no rato, uma fêmea morreu durante o parto com 1000 mg/kg/dia, e observou-se uma fraca amamentação, supressão do ganho de peso corporal e uma diminuição do consumo de alimentos com 30 e 1000 mg/kg/dia. Observou-se uma diminuição do índice de viabilidade no dia 4 após o nascimento com 30 e 1000 mg/kg/dia e observaram-se baixos pesos corporais e um atraso no desdobramento do pavilhão auricular com 1000 mg/kg/dia nas crias. Não houve qualquer efeito adverso no desenvolvimento pré- e pós-natal com 1 mg/kg/dia (12 vezes a exposição [AUC<sub>0-24h</sub>]) no ser humano com uma dose oral de 200 microgramas).

Observou-se transferência placentária de radioatividade derivada da [carbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedina em ratas grávidas. A radioatividade derivada da [carbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedina foi excretada no leite em ratos lactantes.

Em estudos de toxicidade juvenil em ratos, com os mesmos níveis de dose, a exposição em animais juvenis (PND 10) aumentou em comparação com animais adultos (2,3 a 7,4 vezes). Foram observados novos achados de anatomia patológica em todas as doses testadas, nos ovários (folículos terciários/quistos lúteos) de ratos fêmeas, assim como ciclos estros irregulares, hiperplasia da glândula mamária e mucificação vaginal já observada em animais adultos (a dose mais baixa testada correspondeu a uma margem de exposição de 6 ou mais, conforme a idade das crias). Também se observou abertura vaginal três dias mais cedo, o que é um indicador de início precoce da maturidade sexual, mas apenas com exposições elevadas consideradas suficientemente excessivas em relação à exposição máxima no ser humano com uma dose oral de 200 microgramas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Manitol

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

#### Película de revestimento

Hipromelose

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

#### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

#### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio contendo 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.

Apresentação em embalagens de 7, 10, 28, 30, 84 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Shionogi B.V.

Herengracht 464

1017CA Amsterdam

Países Baixos

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 18 de fevereiro de 2019

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Países Baixos

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rizmoic 200 microgramas comprimidos revestidos por película  
naldemedina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 200 microgramas de naldemedina (sob a forma de tosilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
10 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1291/001 7 comprimidos revestidos por película  
EU/1/18/1291/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/18/1291/003 84 comprimidos revestidos por película  
EU/1/18/1291/004 10 comprimidos revestidos por película  
EU/1/18/1291/005 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/18/1291/006 100 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rizmoic

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rizmoic 200 microgramas comprimidos

naldemedina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Shionogi

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Rizmoic 200 microgramas comprimidos revestidos por película naldemedina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Rizmoic e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rizmoic
3. Como tomar Rizmoic
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rizmoic
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Rizmoic e para que é utilizado**

Rizmoic contém a substância ativa naldemedina.

É um medicamento utilizado em adultos para tratar a prisão de ventre causada por medicamentos para a dor, chamados opioides (p. ex. morfina, oxicodona, fentanilo, tramadol, codeína, hidromorfona, metadona).

O seu medicamento opioide para a dor pode causar os seguintes sintomas:

- diminuição da frequência com que evacua
- fezes duras
- dor de estômago
- dor no reto ao fazer força para evacuar
- uma sensação de que o intestino não esvaziou por completo depois de evacuar.

Rizmoic pode ser utilizado em doentes que estejam a utilizar um medicamento opioide para a dor no cancro ou para a dor prolongada não relacionada com o cancro, depois de terem sido tratados anteriormente com laxantes.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Rizmoic**

##### **Não tome Rizmoic:**

- se tem alergia à naldemedina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se o seu intestino está bloqueado ou perfurado, ou se existe um elevado risco do seu intestino ficar bloqueado, uma vez que um bloqueio poderá causar o aparecimento de um buraco na parede do intestino.

**Não** tome este medicamento se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o médico ou farmacêutico antes de tomar Rizmoic.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico **antes de tomar** Rizmoic:

- se sofre de uma doença que possa afetar a parede do seu intestino, tal como:
  - uma úlcera no estômago;
  - um cólon aumentado devido a uma afeção chamada síndrome de Ogilvie;
  - diverticulite (uma doença na qual o seu intestino se encontra inflamado);
  - cancro do intestino ou do peritoneu. O peritoneu é o revestimento da região do intestino.
  - uma doença que provoca uma inflamação grave do trato digestivo como a doença de Crohn.
  
- se tem cancro no cérebro ou no sistema nervoso central, esclerose múltipla ou doença de Alzheimer. Se tiver estas afeções e desenvolver sintomas de privação de opioides (ver secção 4) ou se o medicamento opioide já não controlar a sua dor, contacte o seu médico imediatamente.
  
- se tiver tido um ataque de coração nos últimos 3 meses ou se tiver outros problemas graves com o seu coração que causam sintomas diários.
  
- se tem uma doença grave do fígado, como uma doença do fígado de origem alcoólica, uma infeção viral no fígado ou compromisso da função do fígado.
  
- se estiver a tomar certos medicamentos, como o itronazol, para tratar infeções fúngicas, ou um antibiótico chamado rifampicina para tratar a tuberculose e outras infeções. Ver “Outros medicamentos e Rizmoic”.

Se qualquer uma das situações acima se aplicar a si, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rizmoic.

Fale com o seu médico ou farmacêutico imediatamente **enquanto estiver a tomar** Rizmoic:

- se desenvolver **dores de estômago intensas e duradouras ou um agravamento das mesmas**, já que poderá ser um sintoma de um buraco na parede do seu intestino e pode ser potencialmente fatal. Fale com o seu médico imediatamente e pare de tomar Rizmoic.
- se sofrer de **sintomas de síndrome de privação de opioides** (ver secção 4 Efeitos secundários possíveis) que podem desenvolver-se no período de alguns minutos a vários dias depois de tomar um medicamento como Rizmoic. Pare de tomar Rizmoic e contacte o seu médico se desenvolver sintomas de privação de opioides.
- se tiver **diarreia ou dores de estômago intensas**, informe o seu médico para que este possa monitorizá-lo e tratá-lo por reidratação e com medicamentos apropriados, se necessário.

### Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que se desconhecem os efeitos do medicamento em crianças e adolescentes.

### Outros medicamentos e Rizmoic

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamento.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Rifampicina, claritromicina ou telitromicina (medicamentos antibióticos)
- Itraconazol ou cetoconazol (medicamentos para tratar infeções fúngicas)
- Ritonavir, indinavir ou saquinavir (medicamentos para a infeção pelo VIH)
- Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital (medicamentos para tratar a epilepsia)
- Hipericão (*Hypericum perforatum*), um remédio à base de ervas utilizado para a depressão

A utilização destes medicamentos com Rizmoic poderá afetar o modo como a naldemedina funciona ou aumentar os seus efeitos secundários.

### **Rizmoic com bebidas**

Não deve beber grandes quantidades de sumo de toranja enquanto estiver a tomar Rizmoic.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Desconhecem-se os efeitos do medicamento em mulheres grávidas. O seu médico irá aconselhá-la sobre a utilização de Rizmoic se estiver grávida.

Não amamente durante o tratamento com Rizmoic já que se desconhece se a naldemedina passa para o leite humano. Fale com o seu médico se já estiver a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Rizmoic não tem influência sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Rizmoic contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. How to take Rizmoic**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada é de um comprimido de 200 microgramas uma vez por dia.
- Pode tomar Rizmoic com ou sem laxantes.
- Pode tomar Rizmoic em qualquer altura do dia, com alimentos ou entre refeições. Contudo, assim que começar a tomar o medicamento, tome-o por volta da mesma hora do dia.
- Não há necessidade de alterar a dose do seu medicamento opioide antes de começar a tomar Rizmoic.

### **Se parar de tomar o seu medicamento opioide**

Deve parar de tomar Rizmoic quando parar de tomar o seu medicamento opioide para a dor.

- Não há necessidade de alterar a dose de Rizmoic se for idoso, tiver doença renal ou doença do fígado ligeira a moderada. Se tiver uma doença grave do fígado, informe o seu médico antes de utilizar Rizmoic.

### **Se tomar mais Rizmoic do que deveria**

Se tiver tomado mais Rizmoic do que deveria, fale com o seu médico ou vá ao hospital. Será monitorizado para ver se existem sintomas de privação de opioides (ver secção 2, sob “Advertências e precauções”, e a secção 4).

### **Caso se tenha esquecido de tomar Rizmoic**

No caso de se esquecer de tomar um comprimido de Rizmoic, tome-o assim que se lembrar. Contudo, se faltarem menos de 12 horas até à sua dose seguinte, não tome a dose esquecida e espere até ser altura de tomar o seu comprimido seguinte.

**Não** tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Rizmoic**

Ao deixar de tomar Rizmoic enquanto continuar a tomar o seu medicamento opioide poderá fazer com que a prisão de ventre volte. Fale com o seu médico se parar de tomar Rizmoic.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Pare de tomar Rizmoic e contacte o seu médico se tiver** uma combinação de 3 ou mais dos seguintes sintomas de **privação de opioides** no mesmo dia:

- Sentir-se deprimido
- náuseas (sentir-se enjoado) ou vômitos
- dores nos músculos
- olhos a lacrimejar ou nariz com corrimento
- pupilas dilatadas
- pelos da pele eretos
- sudação
- diarreia
- bocejos
- febre
- incapacidade de dormir

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

Se está a ser tratado com um medicamento opioide para a dor crónica não cancerosa.

### **Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):**

- Se tiver uma reação alérgica grave, pare de tomar Rizmoic e consulte um médico ou dirija-se de imediato para o hospital. As reações adversas graves incluem: inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios ou garganta o que poderá causar dificuldade ao engolir ou a respirar, comichão na pele ou urticária.

### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- diarreia
- dores de estômago
- náuseas (sentir-se enjoado)
- vômitos

Se está a ser tratado com um medicamento opioide para o cancro.

### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):**

- diarreia

### **Frequentes:**

- dores de estômago

### **Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):**

- perfuração gastrointestinal (um buraco que se desenvolve na parede dos intestinos)

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Rizmoic

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos blisters após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Rizmoic

- Cada comprimido contém 200 microgramas of naldemedina (sob a forma de tosilato).
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: manitol, croscarmelose sódica (ver secção 2 sob “Rizmoic contém sódio”) e estearato de magnésio.  
Película de revestimento: hipromelose, talco e óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de Rizmoic e conteúdo da embalagem

Rizmoic é um comprimido revestido por película, redondo, amarelo, com aproximadamente 6,5 mm de diâmetro, com a gravação '222' e o logotipo da Shionogi num dos lados e '0.2' no outro lado.

Este medicamento está disponível em blisters de alumínio, contendo 7, 10 ou 14 comprimidos.

Apresentação em embalagens de 7, 10, 28, 30, 84 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Países Baixos

### Fabricante

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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)

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

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

**PL**  
Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o  
Tel.: +48 (12) 653 15 71  
e-mail: [biuro@molteni.com.pl](mailto:biuro@molteni.com.pl)

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

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

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>