

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rizmoic 200 mikrogram filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mikrogram naldemedin (som tosylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rund, cirka 6,5 mm i diameter, gul tablett präglad med ”222” och Shionogi-logotyp på ena sidan och ”0,2” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rizmoic är avsett för behandling av opioidframkallad förstoppning (OIC) hos vuxna patienter som tidigare har behandlats med laxermedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av naldemedin är 200 mikrogram (en tablett) dagligen.

Rizmoic kan användas med eller utan laxermedel.

Tabletten kan tas när som helst under dagen, men det rekommenderas att den tas vid samma tidpunkt varje dag.

Ändring av den analgetiska doseringsregimen krävs inte innan Rizmoic sätts in.

Rizmoic måste sättas ut om behandlingen med det opioida smärtstillande läkemedlet avbryts.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

På grund av den begränsade terapeutiska erfarenheten hos patienter över 75 år ska naldemedin sättas in med försiktighet i denna åldersgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

På grund av den begränsade terapeutiska erfarenheten ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion kontrolleras kliniskt vid insättande av naldemedin.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Användning hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Opioida smärtstillande läkemedel

Erfarenheten hos patienter som behandlas med opioida smärtstillande läkemedel vid dagliga doser som överstiger motsvarande 400 mg morfin är begränsad. Erfarenhet hos patienter som behandlas för förstoppning som framkallats av partiella opioida my-agonister (t.ex. buprenorfin) saknas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för naldemedin för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Rizmoic ska tas en gång dagligen, med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med känd eller misstänkt gastrointestinal obstruktion eller perforation eller patienter med ökad risk för återkommande obstruktion, till följd av risken för gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrointestinal perforation

Fall med gastrointestinal perforation har rapporterats efter godkännandet för försäljning, inklusive dödsfall, när naldemedin gavs till patienter som löpte ökad risk för gastrointestinal perforation (t.ex. divertikelsjukdom och underliggande maligniteter i magtarmkanalen eller peritoneal metastasering). Naldemedin får inte användas till patienter med känd eller misstänkt gastrointestinal obstruktion eller till patienter med ökad risk för återkommande obstruktion, till följd av risken för gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.3). Försiktighet avseende användningen av naldemedin ska iaktas hos patienter med tillstånd som kan resultera i försämrad integritet av magtarmkanalens vägg (t.ex. peptiskt sår, Ogilvies syndrom [pseudoobstruktion av kolon], malignitet i magtarmkanalen och Crohns sjukdom). Det totala nytta–risk-förhållandet ska beaktas för varje patient. Patienterna ska övervakas för utveckling av svår, ihållande eller förvärrad buksmärta. Om obstruktion eller perforation misstänks, måste naldemedinbehandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

Gastrointestinala biverkningar

Bukrelaterade biverkningar (t.ex. buksmärta, kräkningar och diarré) har rapporterats vid användning av Rizmoic. Patienterna ska uppmanas att rapportera svåra, ihållande eller förvärrade symtom till sin läkare. Vid fall med diarré eller buksmärta ska patienten övervakas och behandlas för dehydrering med hjälp av rehydrering och lämplig behandling vid behov (se avsnitt 4.8).

Opioidabstinenssyndrom

Opioidabstinenssyndrom är en kombination av tre eller flera av följande tecken eller symtom: dysforiskt stämningsläge, illamående eller kräkningar, muskelsmärta, tårproduktion eller rinorré, dilaterade pupiller, piloerektion eller svettningar, diarré, gäspning, feber eller insomni.

Opioidabstinenssyndrom utvecklas vanligtvis inom minuter till flera dagar efter administrering av en opioidantagonist. Försiktighet ska iaktas avseende opioidabstinens. Patienterna ska uppmanas att avbryta naldemedin och kontakta sin läkare om opioidabstinens uppstår. Fall med möjliga opioidabstinenssyndrom har rapporterats i det kliniska programmet med naldemedin (se avsnitt 4.8).

Patienter med skador på blod-hjärnbarriären (t.ex. primära hjärnmaligniteter, metastaser i centrala nervsystemet (CNS) eller andra inflammatoriska tillstånd, aktiv multipel skleros och avancerad Alzheimers sjukdom) kan löpa högre risk för opioidabstinens eller reducerad smärtlindring. Det totala nytta–risk-förhållandet för naldemedin ska övervägas hos dessa patienter med noggrann övervakning för symtom på opioidabstinens.

Patienter med kardiovaskulära tillstånd

Naldemedin har inte studerats i det kliniska provningsprogrammet hos patienter med anamnes på nyligen genomgången hjärtinfarkt, stroke eller transitorisk ischemisk attack inom 3 månader före screening. Dessa patienter ska kontrolleras kliniskt när de tar Rizmoic.

En studie av QTc som utfördes med naldemedin på friska frivilliga försökspersoner tydde inte på någon förlängning av QT-intervallet. Patienter med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom uteslöts inte från det kliniska provningsprogrammet med naldemedin, där BMI ≥ 30 kg/m² och en medicinsk anamnes på hypertoni och/eller dyslipidemi var de vanligast rapporterade riskfaktorerna.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion

Naldemedin har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Användning av naldemedin rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare och -inducerare

Samtidig användning av naldemedin och starka CYP3A-hämmare (t.ex. grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, indinavir, sakvinavir, telitromycin och klaritromycin) leder till en ökad exponering av naldemedin och kan öka risken för biverkningar. Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas.

Samtidig användning av naldemedin och starka CYP3A-inducerare (t.ex. johannesört (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) leder till en minskad exponering av naldemedin och kan sänka effekten av naldemedin. Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av naldemedin och måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. efavirenz) har inte fastställts och ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett och är därför väsentligen ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på naldemedin

Naldemedin metaboliseras primärt av CYP3A med viss medverkan från UGT1A3 och är ett substrat av P-glykoprotein (P-gp) (se avsnitt 5.2).

Interaktioner med CYP3A-hämmare

Itrakonazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade exponeringen för naldemedin 2,9 gånger, vilket kan resultera i ökad risk för biverkningar.

Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare såsom grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, indinavir, sakvinavir, telitromycin och klaritromycin ska undvikas. Om användning av starka CYP3A-hämmare inte kan undvikas, ska övervakning för biverkningar ske (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare såsom flukonazol kan öka plasmakoncentrationen av naldemedin. Vid användning av måttliga CYP3A-hämmare ska övervakning för biverkningar ske. Det finns ingen risk för interaktion vid samtidig användning av lindriga CYP3A-hämmare.

Interaktioner med starka och måttliga CYP3A-inducerare

Rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, ökade markant exponeringen för naldemedin med 83 %.

Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare såsom johannesört (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin rekommenderas inte. Samtidig användning av naldemedin och måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. efavirenz) har inte fastställts och patienterna ska övervakas (se avsnitt 4.4).

Interaktioner med starka P-gp-hämmare

Samtidig användning av måttliga P-gp-hämmare såsom cyklosporin kan öka plasmakoncentrationer av naldemedin. Om naldemedin används tillsammans med starka P-gp-hämmare ska övervakning för biverkningar ske.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av naldemedin hos gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Användning av naldemedin under graviditet kan framkalla opioidabstinens hos fostret till följd av den utvecklade blod-hjärnbarriären hos fostret.

Naldemedin ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med naldemedin.

Amning

Det är okänt om naldemedin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga data från råttor har visat att naldemedin utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

Vid terapeutiska doser utsöndras de flesta opioider (t.ex. morfin, meperidin och metadon) i bröstmjolk i minimala mängder. Det finns en teoretisk möjlighet att naldemedin utlöser opioidabstinens hos en ammad nyfödd vars moder tar en opioidreceptorantagonist.

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Naldemedin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av naldemedin på fertilitet hos människa. Naldemedin befanns inte ha några kliniskt relevanta biverkningar på fertilitet eller reproduktionsförmåga hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naldemedin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter med kronisk icke-cancersmärta och OIC var buksmärta (7,8 %), diarré (5,9 %), illamående (3,6 %) och kräkningar (1,1 %). De flesta av dessa gastrointestinala biverkningar var av lindrig till måttlig svårighetsgrad och försvann utan avbrott med naldemedinbehandlingen. Ett allvarligt fall med buksmärta och ett allvarligt fall med illamående rapporterades hos patienter med kronisk icke-cancersmärta och OIC.

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter med cancer och OIC var diarré (24,5 %) och buksmärta (3,9 %). De flesta av dessa gastrointestinala biverkningar var av lindrig till måttlig svårighetsgrad och försvann med behandling. Två allvarliga fall med diarré rapporterades hos patienter med cancer och OIC.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna med naldemedin 200 mikrogram tabletter hos patienter med kronisk icke-cancersmärta och OIC och hos patienter med cancer och OIC, som rapporterades i kliniska studier, presenteras i tabellerna enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem. Frekvenskategorierna definieras med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar efter minskad svårighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningarna presenteras genom klassificering av organsystem och frekvens hos patienter med kronisk icke-cancersmärta och opioidframkallad förstoppning

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet ^a	
Magtarmkanalen	Diarré Buksmärta ^b Illamående Kräkningar			Gastrointestinal perforation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Opioidabstinenssyndrom		

^aEn allvarlig rapport om överkänslighetsreaktioner observerades i kliniska studier med naldemedin. Patienten återhämtade sig efter att ha avbrutit sin medverkan i studien.

^bAv MedDRA föredragna termer: buksmärta, smärta i övre delen av buken, smärta i nedre delen av buken och obehagskänsla i buken.

Tabell 2. Biverkningarna presenteras genom klassificering av organsystem och frekvens hos patienter med cancer och opioidframkallad förstoppning

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Buksmärta ^a		Gastrointestinal perforation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Opioidabstinenssyndrom	

^aAv MedDRA föredragna termer: buksmärta, smärta i övre delen av buken, smärta i nedre delen av buken och obehagskänsla i buken.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Opioidabstinenssyndrom

Möjlig opioidabstinens, som definieras som minst tre biverkningar potentiellt relaterade till opioidabstinens som förekom samma dag och som inte var enbart relaterade till magtarmkanalen, förekom hos 0,8 % (9/1 163) av patienterna med kronisk icke-cancersmärta och OIC som tog naldemedin jämfört med 0,2 % (2/1 165) av patienterna som tog placebo oavsett underhållsbehandling med opioider, och 0,6 % (1/155) av patienterna med cancer och OIC som tog naldemedin 200 mikrogram jämfört med 0 % (0/152) som tog placebo. Symtomen inkluderade, men var inte begränsade till, hyperhidros, frossa, ökad tårproduktion, värmevallning/rodnad, feber, nysningar, köldkänsla, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, artralgi, myalgi och takykardi (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Buksmärta, diarré, illamående och kräkningar var de vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier på patienter med kronisk icke-cancersmärta och OIC och patienter med cancer och OIC. De flesta av dessa gastrointestinala biverkningar var av lindrig till måttlig svårighetsgrad och försvann med behandling. Utsättningsfrekvensen till följd av gastrointestinala biverkningar som utlösts av behandling med naldemedin 200 mikrogram jämfört med placebo var 3,2 % respektive 1 % hos patienter med kronisk icke-cancersmärta och OIC samt 4,5 % respektive 0 % för patienter med cancer och OIC.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V.

4.9 Överdoser

Friska frivilliga försökspersoner

En enkeldos med naldemedin på upp till 100 mg och flera doser på upp till 30 mg/dag under 10 dagar administrerades till friska frivilliga försökspersoner i kliniska studier. Dosberoende ökning av gastrointestinala biverkningar, inklusive buksmärta, diarré och illamående observerades. Dessa var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och försvann.

Patienter med OIC

En enkeldos med naldemedin (0,01–3 mg) och flera doser på 0,4 mg/dag administrerades till patienter med OIC i kliniska studier. En patient som tog en enkeldos naldemedin 1 mg fick allvarligt läkemedelsabstinenssyndrom, inklusive illamående och magkramper och fick esomeprazol och ondansetron för illamående och midazolamhydroklorid för magkramper. Symtomen försvann. I kliniska studier hade patienter med OIC som administrerades 0,4 mg/dag (två gånger den rekommenderade dosen) under 4 veckor en ökad förekomst av gastrointestinala läkemedelsbiverkningar, inklusive diarré och buksmärta frekvent inom 1–2 dagar efter startdos.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för naldemedin. Naldemedin avlägsnas inte från kroppen genom hemodialys. I händelse av en överdos ska patienten övervakas noga för potentiella tecken och symtom på opioidabstinenssyndrom (se avsnitt 4.4) och ges lämplig understödande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för förstoppning, perifera opioidreceptorantagonister, ATC-kod: A06AH05.

Verkningsmekanism

Naldemedin är en opioidantagonist som binder till my-, delta-, och kappaopioidreceptorer. Naldemedin fungerar som en perifert verkande my-opioidreceptorantagonist i vävnader såsom magtarmkanalen, och därmed minskar opioidernas förstoppande effekter, utan att reverserade CNS-medierade (centrala nervsystemet) opioida effekterna.

Naldemedin är ett naltrexonderivat för vilket en sidokedja har lagts till som ökar molekylvikten och det polära ytområdet, och därmed minskar dess förmåga att korsa blod-hjärnbarriären (BBB). CNS-penetreringen av naldemedin förväntas vara försumbar vid den rekommenderade dosen. Naldemedin är även ett substrat för effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp), som också kan vara inblandat i reduktionen av naldemedinpenetreringen av CNS. Utifrån detta förväntas naldemedin utöva dess antiförstoppande effekter på opioider utan att reversera sina CNS-medierade analgetiska effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för naldemedin har fastställts hos patienter med kronisk icke-cancersmärta och OIC och hos patienter med cancer och OIC.

Kliniska studier på patienter med kronisk icke-cancersmärta och OIC

Effekten och säkerheten för naldemedin utvärderades i två identiska randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade prövningar under 12 veckor (studie V9231 och V9232) i vilka naldemedin användes utan laxermedel och i en tredje randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad

långtidsprövning under 52 veckor (studie V9235) i vilken naldemedin användes med eller utan stabila laxermedel till patienter med kronisk icke-cancersmärta och OIC.

Patienter som fick en stabil opioidmorfinekvivalent daglig dos på ≥ 30 mg under minst 4 veckor före registrering och självrapporterade OIC var kvalificerade att medverka.

I studierna V9231 och V9232 bekräftades OIC genom en 2-veckors inkörningsperiod och definierades som inte mer än 4 spontana tarmrörelser (SBM) totalt under 14 på varandra följande dagar och < 3 SBM under en given vecka med minst 25 % av SBM förknippade med en eller flera av följande tillstånd: (1) krystning, (2) hård avföring eller klumpar i avföring, (3) känsla av otillräcklig tömning och (4) känsla av anorektal obstruktion/blockering. I studie V9235 bekräftades OIC genom en 2-veckors inkörningsperiod och definierades som inte mer än 4 SBM totalt under 14 på varandra följande dagar och < 3 SBM under en given vecka.

En SBM definierades som en tarmrörelse (BM) utan akutlaxermedel taget inom 24 timmar.

I studierna V9231 och V9232 fick patienterna antingen inte använda laxermedel eller vara villiga att avbryta användningen av laxermedel vid tidpunkten för screening och vara villiga att endast använda tillhandahållna akutlaxermedel under screening och behandlingsperioder. Alla studiedeltagare hade tidigare använt laxermedel för behandling av OIC. I studie V9235 tilläts patienterna som stod på stabil behandlingsregim med laxermedel vid screening (52,4 %) att fortsätta använda samma regim utan förändring under hela studien. Under inkörningen och behandlingsperioderna i alla tre studierna användes bisakodyl som akutlaxermedel om patienterna inte hade haft BM under 72 timmar och tilläts engångsanvändning av lavemang om de efter 24 timmar efter att de tagit bisakodyl fortfarande inte haft BM.

Patienter med påvisade signifikanta strukturella abnormiteter i magtarmkanalen registrerades inte i dessa studier.

Totalt 547 patienter i studie V9231, 551 patienter i studie V9232 och 1 246 patienter i studie V9235 randomiserades i en 1:1-kvot till att få 200 mikrogram naldemedin eller placebo en gång dagligen under 12 veckor för studierna V9231 och V9232, under 52 veckor för studie V9235.

I studierna V9231, V9232 och V9235 var medelåldern på försökspersonerna i dessa tre studier 53,2 år, 14,8 % var 65 år eller äldre, 62,0 % var kvinnor, 80,2 % var vita.

I studie V9231 var de tre vanligaste typerna av smärta ryggsmärta (62,0 %), nacksmärta (8,3 %) och osteoartrit (5,3 %). I studie V9232 var de ryggsmärta (53,6 %), smärta (10,2 %) och artralgi (7,8 %). I studie V9235 var de tre vanligaste typerna av smärta ryggsmärta (58,0 %), osteoartrit (9,5 %) och nacksmärta (8,1 %).

Före registrering hade patienterna använt sin nuvarande opioid under i genomsnitt 5 år. Patienterna som deltog i studierna V9231, V9232 och V9235 tog ett brett urval av opioider. Den dagliga medeldosen av opioidmorfinekvivalent vid baslinjen var 132,42 mg, 120,93 mg och 122,06 mg dagligen för studierna V9231, V9232 respektive V9235. Medel-SBM vid baslinjen var 1,31, 1,17 och 1,60 för studierna V9231, V9232 respektive V9235.

Det primära effektmåttet för studierna V9231 och V9232 var andelen SBM-svar definierat som: ≥ 3 SBM per vecka och en förändring från baslinjen på ≥ 1 SBM per vecka under minst 9 av de 12 studieveckorna och 3 av de senaste 4 veckorna. Det primära effektmåttet för studie V9235 var förändringen i frekvens för BM per vecka från baslinjen till veckorna 12, 24, 36 och 52.

Det fanns en statistiskt markant skillnad för behandlingsgruppen med naldemedin kontra placebo för det primära effektmåttet i studierna V9231 och V9232 (se tabell 3).

Det fanns 4 sekundära effektmått i studierna V9231 och V9232 (se tabell 3).

Tabell 3. Kliniska resultat för studierna V9231 och V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedin (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedin (N = 276)	Placebo (N = 274)
Andel SBM-svar	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Behandlingsskillnad	13,0 % (95 % KI: 4,8 %, 21,3 %, p = 0,0020*)		18,9 % (95 % KI: 10,8 %, 27,0 %, p = 0,0001*)	
Förändring i frekvens av SBM per vecka (LS-medel)				
Från baslinjen till behandlingens 2 sista veckor**	3,42	2,12	3,56	2,16
Från baslinjen till vecka 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
Förändring i frekvens av CSBM per vecka (LS-medel)				
Från baslinjen till behandlingens 2 sista veckor**	2,58	1,57	2,77	1,62
Förändringen i frekvens av SBM utan krystning per vecka (LS-medel)				
Från baslinjen till behandlingens 2 sista veckor***	1,46	0,73	1,85	1,10

KI = konfidensintervall

* Statistiskt signifikant: p-värden baserade på Cochran-Mantel-Haenszel-testet.

** p < 0,0001

*** p = 0,0003 för studie V9231 och p = 0,0011 för studie V9232

För studie V9235 bedömdes effekten för naldemedin jämfört med placebo som sekundärt effektmått enligt frekvensen för BM som presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Förändring i frekvens för BM per vecka från baslinjen till varje besök (LS-medel) ITT-population i studie V9235

	Naldemedin (N = 621)	Placebo (N = 620)
Medelfrekvens för BM vid baslinjen	2,02	2,02
Förändring i frekvens för BM per vecka		
Vecka 12*	3,70	2,42
Vecka 24*	3,77	2,77
Vecka 36*	3,88	2,88
Vecka 52*	3,92	2,92

* Nominellt p < 0,0001

Effekten och säkerheten bedömdes också i undergrupperna otillräckligt svar på laxermedel (LIR) och icke-LIR.

I studierna V9231 och V9232 betraktades patienter som behandlades med laxermedel före registrering i studien, baserat på aktuell läkemedelslista, och som slutade med användningen av laxermedel inom 30 dagar före screening och hade självrapporterat OIC, som en LIR.

Patienter som inte behandlades med laxermedel inom 30 dagar före screening eller endast fick akutlaxermedel vid eller efter screeningen betraktades dessutom som icke-LIR. Antalet patienter i undergrupperna LIR och icke-LIR var 629 (naldemedin: 317 och placebo: 312) och 451 (naldemedin: 223 och placebo: 228) för sammanslagna studier V9231 och V9232. Alla studiedeltagare hade någon gång tidigare använt laxermedel för behandling av OIC före registrering i studierna V9231 eller V9232.

I LIR-undergruppen observerades en större andel svar med naldemedin (46,4 %) jämfört med placebo (30,2 %) och skillnaden mellan grupperna (16,2 %) var statistiskt signifikant ($p < 0,0001$).

I icke-LIR-gruppen, som överensstämde med resultaten i LIR-undergruppen, observerades en större andel svar med naldemedin (54,3 %) jämfört med placebo (38,9 %) och skillnaden mellan grupperna (15,6 %) var statistiskt signifikant ($p = 0,0009$).

I studie V9235 visade långsiktiga effektdata definierade som förändringen av frekvensen för BM vid vecka 52 från baslinjen, bedömt som sekundärt effektmått, att försökspersonerna i naldemedingruppen hade förbättringar av frekvensen för BM jämfört med försökspersoner i placebogruppen i båda undergrupperna LIR (3,10 jämfört med 1,90, $p = 0,0210$) och icke-LIR (4,26 jämfört med 3,39, $p = 0,1349$).

Kliniska studier på patienter med cancer och OIC

Effekten och säkerheten för naldemedin utvärderades också i 2 randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade studier (V9222 och V9236) på patienter med cancer och OIC.

Försökspersonerna skulle behandlas med opioider under ≥ 14 dagar före screening och måste få en stabil dos. Studierna inkluderade en 2-veckors screeningperiod, 2-veckors behandlingsperiod och 4-veckors uppföljningsperiod. För patienter som fick behandling med laxermedel vid screeningbesöket måste den fortsätta vid en stabil dos till behandlingsperiodens slut. Patienterna tilläts få akutlaxermedel vid behov oavsett behandling med stabil regim med laxermedel vid baslinjen (förutom inom 24 timmar efter behandlingsperiodens start).

I studierna V9222 och V9236 bekräftades OIC genom en 2-veckors inkörningsperiod och definierades som ≤ 5 SBM under 14 på varandra följande dagar före randomiseringen och ≥ 1 av följande tarmsymtom hos ≥ 25 % av alla BM oavsett användning av akutlaxermedel: förekomst av krystning under tarmrörelse, känsla av otillräcklig tömning, hård avföring eller avföring med små kulor.

I studierna V9222 och V9236 var medelåldern på försökspersonerna 64,3 år, 51,8 % var 65 år eller äldre, 39,4 % var kvinnor och 97,1 % var japaner.

Naldemedin 200 mikrogram eller placebo administrerades under 2 veckor till cancerpatienter med OIC. Det primära effektmåttet för studie V9236 och det sekundära effektmåttet, utan flera justeringar för studie V9222, var andelen SBM-svar under behandlingsperioden på 2 veckor. Ett svar definierades som en patient med frekvensen ≥ 3 SBM per vecka och en ökning från baslinjen på ≥ 1 SBM per vecka under behandlingsperioden på 2 veckor.

Tabell 5. Andel SBM-svar hos patienter med cancer och OIC under behandlingsperioden på 2 veckor (studierna V9222 och V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedin (N = 58)	Placebo (N = 56)	Behandlingss killnad [95 % KI]	Naldemedin (N = 97)	Placebo (N = 96)	Behandlingss killnad [95 % KI]
Patienter som svarar, 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-värde*			< 0,0001			< 0,0001

*Statistiskt signifikant: p-värden baserade på Chi-kvadrattestet.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Rizmoic för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av opioidframkallad förstoppning (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Naldemedin absorberas och uppnår maximal plasmakoncentration på cirka 0,75 timmar vid fastande. Den absoluta biotillgängligheten av naldemedin har inte fastställts. Den absoluta biotillgängligheten av naldemedin uppskattas vara i intervallet 20 % till 56 %.

Det finns ingen kliniskt signifikant effekt av föda. Den maximala plasmakoncentrationen minskade med 35 % och tiden för att uppnå maximal plasmakoncentration fördröjdes från 0,75 timmar fastande till 2,5 timmar icke-fastande, medan ingen signifikant skillnad observerades i området under plasmakoncentration-tid-kurvan med födointag. Utifrån dessa data kan naldemedin tas med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Naldemedin binder i hög grad till plasmaproteiner, övervägande till humant serumalbumin och i mindre utsträckning till surt α 1-glykoprotein och γ -globulin, med en medelproteinbindningskvot hos människa på 93,2 %. Den uppenbara distributionsvolymen är ungefär 155 liter.

Metabolism

Naldemedin metaboliseras primärt av CYP3A eller nornaldemedin, med en liten medverkan från UGT1A3 för att bilda naldemedin 3-G.

Efter oral administrering av [14C]-märkt naldemedin var den primära metaboliten i plasma nornaldemedin, med en relativ exponering jämfört med naldemedin på cirka 9–13 %. Naldemedin 3-G var en mindre metabolit i plasma, med en relativ exponering för naldemedin på under 3 %.

Naldemedin genomgår också en klyvning i magtarmkanalen för att bilda bensamidin och naldemedinkarboxylsyra.

I *in vitro*-studier vid kliniskt relevanta koncentrationer hämmade inte naldemedin de viktiga CYP-enzymerna (inklusive CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1-, CYP3A- eller CYP4A11-isoenzymerna) och är ingen hämmare av OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1-, OCT2-, BCRP-, P-gp-, MATE1-, MATE2-K- eller BSEP-transportörer. Naldemedin orsakade ingen signifikant induktion av CYP1A2-, CYP2B6- eller CYP3A4-isoenzymerna. Behandling med naldemedin förväntas därför inte ändra farmakokinetiken för samtidigt administrerade läkemedel som är substrat av dessa enzymer och transportörer.

Eliminering

Den uppenbara terminala elimineringshalveringstiden för naldemedin är cirka 11 timmar och märkbart totalt clearance (CL/F) för naldemedin är 8,4 l/h. Efter oral administrering av radioaktivt märkt naldemedin utsöndrades 57,3 % och 34,8 % av dosen i urin och faeces för [oxadiazol-¹⁴C]-naldemedin och 20,4 % respektive 64,3 % av dosen utsöndrades som [karbonyl-¹⁴C]-naldemedin i urin och faeces. Ungefär 20 % av naldemedindosen utsöndras oförändrat i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den maximala plasmakoncentrationen och området under plasmakoncentration-tid-kurvan ökade på ett nästan dosproportionerligt sätt inom dosintervallet på 0,1–100 mg. En lätt ackumulering (1–1,3-faldigt) för maximal plasmakoncentration och området under plasmakoncentration-tid-kurvan observerades efter upprepad dosadministrering en gång dagligen fastande i 10 dagar.

Farmakokinetik i underpopulationer

Ålder, kön, kroppsvikt och etnicitet

En populationsfarmakokinetisk analys från kliniska studier med naldemedin identifierade inte att ålder, kön, kroppsvikt eller etnicitet hade någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för naldemedin.

Farmakokinetiken för naldemedin hos pediatrik population har inte studerats (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för naldemedin efter administrering av en engångsdos på 200 mikrogram naldemedin studerades hos försökspersoner med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, eller med njursjukdom i slutstadium (ESRD) som kräver hemodialys, och jämfördes med friska försökspersoner med normal njurfunktion.

Farmakokinetiken för naldemedin hos försökspersoner med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, försökspersoner med njursjukdom i slutstadium (ESRD) som kräver hemodialys och friska försökspersoner med normal njurfunktion var liknande.

Plasmakoncentrationer av naldemedin hos försökspersoner med njursjukdom i slutstadium (ESRD) som kräver dialys var liknande när naldemedin administrerades antingen före eller efter hemodialys, som tyder på att naldemedin inte avlägsnades från blodet genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av en engångsdos på 200 mikrogram naldemedin studerades hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion som klassificeras som lindrig (Child-Pugh klass A) eller måttlig (Child-Pugh klass B) och jämfördes med friska försökspersoner med normal leverfunktion. Farmakokinetiken för naldemedin hos försökspersoner med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner med normal leverfunktion var liknande. Effekten av svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) på farmakokinetiken av naldemedin utvärderades inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och embryofetal utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I en studie på råttfertilitet och tidig embryoutveckling observerades förlängning av diestrusfasen vid 10 mg/kg/dag och över, men observerades inte vid 1 mg/kg/dag (12 gånger exponeringen [AUC_{0-24hr}] hos människa vid en oral dos på 200 mikrogram). Effekten på brunstcykeln anses inte vara kliniskt relevant vid den föreslagna terapeutiska dosen. Inga biverkningar observerades i han- eller honfertilitet och reproduktionsförmåga vid upp till 1 000 mg/kg/dag (mer än 16 000 gånger exponeringen [AUC_{0-24hr}] hos människa vid en oral dos på 200 mikrogram).

I en råttstudie på pre- och postnatal utveckling dog ett moderdjur vid nedkomst vid 1 000 mg/kg/dag, och dåligt diande, dålig viktuppgång och minskat födointag noterades vid 30 och 1 000 mg/kg/dag. Minskning i viabilitetsindex på dag 4 efter födseln noterades vid 30 och 1 000 mg/kg/dag och låg kroppsvikt och fördröjd utbredning av ytterörat noterades vid 1 000 mg/kg/dag hos ungar. Inga biverkningar sågs avseende pre- och postnatal utveckling vid 1 mg/kg/dag (12 gånger exponeringen [AUC_{0-24hr}] hos människa vid en oral dos på 200 mikrogram).

Överföring via placenta av [karbonyl-¹⁴C]-naldemedinhärledd radioaktivitet observerades hos dräktiga råttor. [karbonyl-¹⁴C]-naldemedinhärledd radioaktivitet utsöndrades i mjölk hos diande råttor.

I juvenila toxicitetsstudier på råttor, vid samma dosnivåer, ökade exponeringen hos juvenila djur (PND 10) jämfört med vuxna djur (2,3- till 7,4-faldigt). Nya histopatologiska fynd observerades vid alla doser som testades på honråttor i ovarierna (tertiära folliklar/luteumcystor), utöver oregelbundna brunstcykler, hyperplasi i bröstkörtel och vaginal slemhinnebildning som tidigare har observerats hos vuxna djur (lägsta dos som testades motsvarade en exponeringsmarginal på 6 eller mer, beroende på ungarnas ålder). Tre dagar för tidig vaginal öppning som angav en tidig debut av könsmognad observerades också, men bara vid höga exponeringar som i tillräcklig grad ansågs överstiga den högsta exponeringen för människa vid en oral dos på 200 mikrogram.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Talk

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-bliester innehållande 7, 10 eller 14 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar på 7, 10, 28, 30, 84 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 februari 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rizmoic 200 mikrogram filmdragerade tabletter

naldemedin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mikrogram naldemedin (som tosylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
10 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rizmoic

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rizmoic 200 mikrogram tabletter

naldemedin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shionogi

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rizmoic 200 mikrogram filmdragerade tabletter naldemedin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rizmoic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rizmoic
3. Hur du tar Rizmoic
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rizmoic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rizmoic är och vad det används för

Rizmoic innehåller den aktiva substansen naldemedin.

Det är ett läkemedel som används för att behandla vuxna med förstoppning som orsakats av smärtstillande läkemedel som kallas opioider (t.ex. morfin, oxikodon, fentanyl, tramadol, kodein, hydromorfon, metadon).

Ditt smärtstillande opioida läkemedel kan leda till följande symtom:

- längre tid mellan tarmtömningarna
- hård avföring
- buksmärta
- smärta i ändtarmen vid krystande av hård avföring
- känsla av att det fortfarande finns avföring kvar i ändtarmen efter tömning av tarmen.

Rizmoic kan användas av patienter som använder opioida läkemedel vid cancersmärta eller längre tids smärta som inte är relaterad till cancer efter att de tidigare har behandlats med laxermedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rizmoic

Ta inte Rizmoic:

- om du är allergisk mot naldemedin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en blockering eller ett hål i tarmen eller om det finns hög risk för blockering, eftersom en blockering kan orsaka att ett hål bildas i tarmväggen.

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Rizmoic.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal **innan du tar** Rizmoic:

- om du lider av en sjukdom som kan påverka tarmväggen såsom:
 - ett magsår,
 - en förstörd tjocktarm på grund av ett tillstånd som kallas Ogilvies syndrom,
 - divertikulit (inflammation i tarmen),
 - cancer i tarmen eller bukhinnan. Bukhinnan är tarmområdets inre yta.
 - en sjukdom som orsakar allvarlig inflammation i matspjälkningsorganen, såsom Crohns sjukdom.
- om du har cancer i hjärnan eller centrala nervsystemet, multipel skleros eller Alzheimers sjukdom. Om du har dessa tillstånd och utvecklar opioidabstinenssymtom (se avsnitt 4) eller om det opioida läkemedlet inte längre kontrollerar din smärta, kontakta omedelbart läkare.
- du har haft en hjärtinfarkt under de 3 senaste månaderna eller om du har andra allvarliga besvär med hjärtat som ger dagliga symtom.
- om du har allvarlig leversjukdom såsom leversjukdom orsakad av alkohol, virusinfektion i levern eller nedsatt leverfunktion.
- om du tar vissa läkemedel, såsom itraconazol, för att behandla svampinfektioner eller ett antibiotikum som kallas rifampicin för att behandla tuberkulos och andra infektioner. Se ”Andra läkemedel och Rizmoic”.

Om något av ovanstående stämmer in på dig eller du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Rizmoic.

Tala omedelbart med läkare eller apotekspersonal **medan du tar** Rizmoic:

- om du får **svår, ihållande eller förvärrad buksmärta** eftersom det kan vara ett symptom på att ett hål i tarmväggen utvecklas, vilket kan vara livshotande. Tala omedelbart med din läkare och sluta ta Rizmoic.
- om du har **symtom på opioidabstinenssyndrom** (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar) som kan utvecklas inom minuter till flera dagar efter att man har tagit läkemedel såsom Rizmoic. Sluta ta Rizmoic och kontakta läkare om du får opioidabstinenssymtom.
- om du har **svår diarré eller buksmärta**, tala med din läkare för undersökning och för att få vätskebehandling och lämpliga läkemedel vid behov.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett för barn eller ungdomar under 18 år på grund av att läkemedlets effekter hos barn och ungdomar inte är kända.

Andra läkemedel och Rizmoic

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- rifampicin, klaritromycin eller telitromycin (antibiotika)
- itraconazol eller ketokonazol (läkemedel för att behandla svampinfektioner)
- ritonavir, indinavir eller sakvinavir (läkemedel vid HIV-infektion)
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital (läkemedel för att behandla epilepsi).
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat medel som används för lätt nedstämdhet.

Användning av dessa läkemedel samtidigt som Rizmoic kan påverka dess verknings sätt eller öka biverkningarna av naldemedin.

Rizmoic med dryck

Drick inte stora mängder grapefruktjuice när du tar Rizmoic.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Effekterna av läkemedlet hos gravida kvinnor är inte kända. Din läkare ger dig råd huruvida du ska använda Rizmoic om du är gravid.

Du får inte amma under behandling med Rizmoic, då det inte är känt om naldemedin utsöndras i bröstmjölk. Rådfråga läkare om du redan ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Rizmoic har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Rizmoic innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vill säga är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Rizmoic

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos är en tablett på 200 mikrogram en gång dagligen.
- Du kan ta Rizmoic med eller utan laxermedel.
- Du kan ta Rizmoic när som helst under dagen, med mat eller mellan måltider. När du har börjat ta läkemedlet ska du dock ta det vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Dosen på det opioida läkemedlet behöver inte ändras innan du börjar ta Rizmoic.

Om du slutar ta det opioida läkemedlet

Sluta ta Rizmoic när du slutar ta det opioida läkemedlet.

Om du har tagit för stor mängd av Rizmoic

Tala med läkare eller uppsök sjukhus om du har tagit för stor mängd av Rizmoic. Du kommer att kontrolleras för symtom på opiodabstinenssymtom (se avsnitt 2, under ”Varningar och försiktighet”, och avsnitt 4).

Om du har glömt att ta Rizmoic

Om du glömt en tablett Rizmoic ska du ta den så snart du kommer ihåg.

Om det däremot är mindre än 12 timmar till nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen och vänta till det är dags att ta nästa tablett.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar ta Rizmoic

Om du slutar ta Rizmoic medan du fortsätter med det opioida läkemedlet kan det leda till att förstoppningen återkommer.

Tala om för din läkare om du slutar att ta Rizmoic.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Rizmoic och kontakta läkare om du får en kombination av 3 eller flera av följande symtom på **opioidabstinens** på samma dag:

- känner dig nedstämd
- illamående eller kräkningar
- värkande muskler
- rinnande ögon eller rinnande näsa
- vidgade pupiller
- hårstrån på huden reser sig
- svettningar
- diarré
- gäspning
- feber
- sömnsvårigheter

Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

Om du behandlas med opioida läkemedel för kronisk smärta som inte är relaterad till cancer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Om du får en allvarlig allergisk reaktion ska du sluta ta Rizmoic och omedelbart uppsöka läkare eller sjukhus. Symtom på allvarliga allergiska reaktioner inkluderar svullnad av händer, fötter, fotleder, ansiktet, läppar eller i halsen, vilket kan orsaka svårighet att svälja eller andas, hudklåda eller hudutslag.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- diarré
- buksmärta
- illamående
- kräkningar

Om du behandlas med opioida läkemedel för cancer.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- diarré

Vanliga:

- buksmärta

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- hål i tarmväggen (gastrointestinal perforation)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rizmoic ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje tablett innehåller 200 mikrogram naldemedin (som tosylat).
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mannitol, kroskarmellosnatrium (se avsnitt 2 under "Rizmoic innehåller natrium") och magnesiumstearat.
Filmdragering: hypromellos, talk och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rizmoic är en rund, cirka 6,5 mm i diameter, gul filmdragerad tablett präglad med "222" och Shionogi-logotyp på ena sidan och "0,2" på andra sidan.

Detta läkemedel finns tillgängligt i aluminiumblister, innehållande 7, 10 eller 14 tabletter. Förpackningsstorlekar på 7, 10, 28, 30, 84 eller 100 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

UK (NI)

Sandoz Limited

Tel: +44 (0)1276 698020

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

Sandoz B.V.

Tel: +31 (0)36 5241600

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

Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o

Tel.: +48 (12) 653 15 71

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

Shionogi SAS

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

contactfrance@shionogi.eu**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.