

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rizmoic 200 microgram filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 microgram naldemedine (als tosylaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde, gele tablet met een diameter van ongeveer 6,5 mm met '222' en het logo van Shionogi op een zijde en '0.2' op de andere zijde gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rizmoic is geïndiceerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met een laxermiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis naldemedine is 200 microgram (één tablet) per dag.

Rizmoic kan met of zonder laxermiddel(en) worden gebruikt. Het kan op elk moment van de dag worden ingenomen, maar het wordt aanbevolen om het elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Het is niet noodzakelijk om het doseringsschema van het analgeticum te wijzigen alvorens te starten met Rizmoic.

Wanneer de behandeling met het opioïde analgeticum wordt stopgezet, moet Rizmoic eveneens worden stopgezet.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Wegens de beperkte therapeutische ervaring bij patiënten van 75 jaar en ouder moet de behandeling met naldemedine in deze leeftijdsgroep met voorzichtigheid worden opgestart.

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Wegens de beperkte therapeutische ervaring moeten patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie klinisch gecontroleerd worden wanneer de behandeling met naldemedine wordt opgestart.

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie.

Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van naldemedine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Rizmoic moet eenmaal per dag met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met bekende of vermoede gastro-intestinale obstructie of perforatie of patiënten met een verhoogd risico op recidiverende obstructie, wegens de kans op gastro-intestinale perforatie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gastro-intestinale perforatie

Sinds het geneesmiddel op de markt is, zijn er gevallen van gastro-intestinale perforatie (zie rubriek 4.8), waaronder fatale gevallen, gemeld wanneer naldemedine werd gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale (GI-) perforatie, (bijv. divertikelziekte en onderliggende maligniteiten van het maag-darmkanaal of peritoneale metastasen).

Naldemedine mag niet worden gebruikt bij patiënten met bekende of vermoede GI-obstructie of patiënten met een verhoogd risico op recidiverende obstructie, wegens de kans op GI-perforatie (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden wanneer naldemedine wordt gebruikt bij patiënten met een aandoening die tot een verminderde integriteit van de wanden van het maag-darmkanaal kan leiden (bijv. ulcus pepticum, Ogilvie-syndroom, maligniteit van het maag-darmkanaal, ziekte van Crohn). De globale verhouding tussen de voordelen en risico's moet voor elke patiënt worden afgewogen. Patiënten moeten gecontroleerd worden op het ontstaan van ernstige, aanhoudende of verergerende abdominale pijn. Bij een vermoeden van een obstructie of perforatie moet naldemedine worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Gastro-intestinale bijwerkingen

Bij het gebruik van Rizmoic zijn abdominale bijwerkingen (bijv. abdominale pijn, braken en diarree) gemeld. Patiënten moeten het advies krijgen om ernstige, aanhoudende of verergerende symptomen aan hun arts te melden. In gevallen van ernstige diarree of abdominale pijn moet de patiënt gecontroleerd worden op dehydratie en hiervoor behandeld worden met behulp van rehydratie en een gepaste behandeling, indien nodig (zie rubriek 4.8).

Opioïde abstinentiesyndroom

Opioïde abstinentiesyndroom is een cluster van drie of meer van de volgende klachten of verschijnselen: dysforie, nausea of braken, spierpijn, traanproductie of rinorroe, pupilverwijding of pilo-erectie of zweten, diarree, geeuwen, koorts of insomnia. Opioïde abstinentiesyndroom ontstaat doorgaans binnen enkele minuten tot meerdere dagen na toediening van een opioïdantagonist. Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de onthouding van opioïden. Patiënten moeten het advies krijgen om met naldemedine te stoppen en hun arts te contacteren wanneer de toediening van opioïden wordt stopgezet. In het klinisch programma met naldemedine zijn gevallen van mogelijk opioïde abstinentiesyndroom gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten met verstoringen van de bloed-hersenbarrière (bijv. primaire hersenmaligniteiten, metastasen of andere ontstekingsaandoeningen van het centraal zenuwstelsel (CZS), actieve multiple sclerose en gevorderde ziekte van Alzheimer) kunnen een groter risico lopen op opioïde

onthoudingsverschijnselen of verminderde analgesie. Bij deze patiënten moet de globale verhouding tussen voordelen en risico's van naldemedine worden afgewogen, samen met een strikte controle op opioïde onthoudingsverschijnselen.

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

In het klinisch onderzoeksprogramma werd naldemedine niet onderzocht bij patiënten met een recente voorgeschiedenis van myocardinfarct, beroerte of transiënte ischemische aanval binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening. Deze patiënten moeten klinisch worden gecontroleerd wanneer ze Rizmoic gebruiken.

Een Qtc-onderzoek dat met naldemedine bij gezonde vrijwilligers werd uitgevoerd, toonde geen verlenging van de QT-tijd. Patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte werden niet uitgesloten van het klinisch onderzoeksprogramma met naldemedine. De vaakst gemelde risicofactoren waren een BMI ≥ 30 kg/m² en een medische voorgeschiedenis van hypertensie en/of dyslipidemie.

Ernstig verminderde nierfunctie

Wegens de beperkte therapeutische ervaring bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie moeten deze patiënten klinisch gecontroleerd worden wanneer de behandeling met naldemedine wordt opgestart (zie rubriek 4.2).

Ernstig verminderde leverfunctie

Naldemedine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Bij deze patiënten wordt het gebruik van naldemedine niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Opioïde pijnmiddelen

Er is beperkte ervaring bij patiënten behandeld met een of meerdere opioïde pijnmiddelen bij dagelijkse doses hoger dan het equivalent van 400 mg morfine. Er is geen ervaring bij patiënten behandeld voor constipatie geïnduceerd door partiële opioïde mu-agonisten (bijv. buprenorfine). Bij de behandeling van deze patiënten is voorzichtigheid geboden.

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers en -inductoren

Gelijktijdig gebruik van naldemedine met sterke CYP3A-remmers (bijv. grapefruitsap, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromycine en claritromycine) leidt tot een verhoging van de blootstelling aan naldemedine en kan het risico op bijwerkingen verhogen. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers moet worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van naldemedine met sterke CYP3A-inductoren (bijv. sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) leidt tot een verlaging van de blootstelling aan naldemedine en kan de werkzaamheid van naldemedine verminderen. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van naldemedine met matige CYP3A-inductoren (bijv. efavirenz) is niet vastgesteld en gebruik moet met voorzichtigheid plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op naldemedine

Naldemedine wordt voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd met enige bijdrage van UGT1A3 en is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) (zie rubriek 5.2).

Interacties met CYP3A-remmers

Itraconazol, een sterke CYP3A-remmer, verhoogde de blootstelling aan naldemedine 2,9 maal, wat kan resulteren in een verhoogd risico op bijwerkingen.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers zoals grapefruitsap, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromycine en claritromycine moet worden vermeden. Als het gebruik met sterke CYP3A-remmers onvermijdelijk is, moet er op bijwerkingen worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van matige CYP3A-remmers zoals fluconazol kan de plasmaconcentratie van naldemedine verhogen. Bij gebruik met matige CYP3A-remmers moet op bijwerkingen worden gecontroleerd.

Er is geen risico op interactie met gelijktijdig gebruik van lichte CYP3A-remmers.

Interactie met sterke en matige CYP3A-inductoren

Rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, verlaagde de blootstelling aan naldemedine significant met 83%.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-inductoren zoals sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne wordt niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van naldemedine met matige inductoren (bijv. efavirenz) is niet vastgesteld en patiënten moeten gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Interactie met sterke P-gp-remmers

Gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers zoals cyclosporine kan de plasmaconcentratie van naldemedine verhogen. Als naldemedine met sterke P-gp-remmers wordt gebruikt, moet op bijwerkingen worden gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van naldemedine bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van naldemedine tijdens de zwangerschap kan leiden tot opioïde abstinentiesyndroom bij de foetus doordat de foetale bloed-hersenbarrière nog niet volgroeid is.

Naldemedine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met naldemedine noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of naldemedine/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij ratten is gebleken dat naldemedine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Bij therapeutische doses worden de meeste opioïden (bijv. morfine, meperidine, methadon) in geringe mate in de moedermelk uitgescheiden. Er is een theoretische mogelijkheid dat naldemedine opioïde abstinentiesyndroom uitlokt bij een met moedermelk gevoede pasgeborene wiens moeder een opioïdreceptoragonist gebruikt.

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Naldemedine mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens over het effect van naldemedine op de vruchtbaarheid. Naldemedine bleek geen klinisch relevante nadelige effecten op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen te hebben bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Naldemedine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC waren abdominale pijn (7,8%), diarree (5,9%), nausea (3,6%) en braken (1,1%). De meeste van deze gastro-intestinale bijwerkingen waren van lichte tot matige ernst en verdwenen zonder dat de behandeling met naldemedine werd onderbroken. Eén ernstig geval van abdominale pijn en één ernstig geval van nausea werden gemeld bij patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten met kanker en OIC waren diarree (24,5%) en abdominale pijn (3,9%). De meeste van deze gastro-intestinale bijwerkingen waren van lichte tot matige ernst en verdwenen met de behandeling. Er werden twee ernstige gevallen van diarree gemeld bij patiënten met kanker en OIC.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen met naldemedine 200 microgram tabletten die in klinisch onderzoek gemeld zijn bij patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC en bij patiënten met kanker en OIC worden weergegeven in de tabellen volgens de MedDRA-classificatie op basis van systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie bij patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en door opioïden geïnduceerde constipatie

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid ^a	
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Diarree Abdominale pijn ^b Nausea Braken			Gastro-intestinale perforatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen		Opioïde abstinentiesyndroom		

^aIn klinisch onderzoek met naldemedine werd één ernstige melding van overgevoeligheidsreactie waargenomen. De patiënt herstelde na het verlaten van het onderzoek.

^bMedDRA-voorkeurstermen: abdominale pijn, bovenbuikpijn, pijn laag in de onderbuik en abdominaal ongemak

Tabel 2. Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie bij patiënten met kanker en door opioïden geïnduceerde constipatie

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Maag- darmstelsel- aandoeningen	Diarree	Abdominale pijn ^a		Gastro-intestinale perforatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen			Opioïde abstinentie- syndroom	

^aMedDRA-voorkeurstermen: abdominale pijn, bovenbuikpijn, pijn laag in de onderbuik en abdominaal ongemak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Opioïde abstinentiesyndroom

Mogelijk opioïde onthoudingssyndroom, gedefinieerd als ten minste drie bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan de onthouding van opioïden die op dezelfde dag optraden en die niet uitsluitend gerelateerd waren aan het maag-darmstelsel, kwamen voor bij 0,8% (9/1.163) van de patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC die naldemedine gebruikten, vergeleken met 0,2% (2/1.165) van de patiënten die een placebo gebruikten, ongeacht een onderhoudsbehandeling met opioïden, en 0,6% (1/155) van de patiënten met kanker en OIC die naldemedine 200 microgram gebruikten, vergeleken met 0% (0/152) van de patiënten die een placebo gebruikten. Symptomen waren onder meer, maar niet beperkt tot, hyperhidrose, koude rillingen, traanproductie verhoogd, opvlieger/overmatig blozen, pyrexie, niezen, het koud hebben, abdominale pijn, diarree, nausea, braken, artralgie, myalgie en tachycardie (zie rubriek 4.4).

Maag-darmstelselaandoeningen

Abdominale pijn, diarree, nausea en braken waren de vaakst gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek met patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC en met patiënten met kanker en OIC. De meeste van deze gastro-intestinale bijwerkingen waren van lichte tot matige ernst en verdwenen met de behandeling. Het percentage stopzettingen wegens gastro-intestinale bijwerkingen die tijdens de behandeling met naldemedine 200 microgram optraden in vergelijking met placebo was respectievelijk 3,2% en 1% bij patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC en respectievelijk 4,5% en 0% voor patiënten met kanker en OIC.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Gezonde vrijwilligers

In klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers werden een enkele dosis naldemedine tot 100 mg en meervoudige doses tot 30 mg per dag gedurende 10 dagen toegediend. Er werden dosisafhankelijke toenames in gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder abdominale pijn, diarree en nausea, waargenomen. Deze waren van lichte of matige ernst en verdwenen weer.

Patiënten met OIC

In klinisch onderzoek werden een enkele dosis naldemedine (0,01 mg tot 3 mg) en meervoudige doses van 0,4 mg/dag toegediend bij patiënten met OIC. Een patiënt die een enkele dosis naldemedine van 1 mg innam, ervoer een ernstig opioïde abstinentiesyndroom, waaronder nausea en maagkrampen en kreeg esomeprazol en ondansetron voor nausea en midazolamhydrochloride voor maagkrampen. De symptomen verdwenen weer. In klinisch onderzoek hadden patiënten met OIC die gedurende 4 weken 0,4 mg per dag (tweemaal de aanbevolen dosis) toegediend kregen een verhoogde incidentie op gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder diarree en abdominale pijn, vaak binnen 1-2 dagen na de eerste toediening.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor naldemedine. Naldemedine wordt niet uit het lichaam verwijderd door hemodialyse. Bij een overdosering moeten patiënten strikt worden gecontroleerd op mogelijke klachten en verschijnselen van opioïde abstinentiesyndroom (zie rubriek 4.4) en gepaste ondersteunende zorg krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor constipatie, perifere opioïdreceptorantagonisten, ATC-code: A06AH05.

Werkingsmechanisme

Naldemedine is een antagonist van opioïdenbinding aan de mu-, delta- en kappa-opioïdreceptoren. Naldemedine is een perifeer-werkende mu-opioïdreceptorantagonist in weefsels zoals het maag-darmkanaal, waardoor de constiperende effecten van opioïden verminderen zonder dat de door het centraal zenuwstelsel (CZS) gemedieerde opioïde effecten worden omgekeerd.

Naldemedine is een derivaat van naltrexon waaraan een zijketen is toegevoegd die het molecuulgewicht en de polaire oppervlakte vergroot waardoor het vermogen om de bloed-hersenbarrière (BHB) te passeren, wordt verminderd. De penetratie van naldemedine in het CZS is naar verwachting verwaarloosbaar met de aanbevolen dosis. Daarnaast is naldemedine een substraat van het P-glycoproteïne (P-gp) effluxtransporteiwit, dat mogelijk ook betrokken is bij het verminderen van de penetratie van naldemedine in het CZS. Op basis hiervan oefent naldemedine naar verwachting anticonstiperende effecten uit op opioïden zonder dat hun door het CZS gemedieerde analgetische effecten worden omgekeerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van naldemedine zijn vastgesteld bij patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC en bij patiënten met kanker en OIC.

Klinisch onderzoek bij patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC

De veiligheid en werkzaamheid van naldemedine zijn beoordeeld in twee identieke, 12 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (onderzoek V9231 en V9232) waarin naldemedine zonder laxemiddelen werd gebruikt en in een derde, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd langetermijnonderzoek gedurende 52 weken (onderzoek V9235) waarin naldemedine met of zonder stabiele laxemiddelen werd gebruikt bij patiënten met niet aan kanker gerelateerde chronische pijn en OIC.

Patiënten die een stabiele opioïde equivalent van morfine toegediend kregen in een dagelijkse dosis van ≥ 30 mg gedurende ten minste 4 weken vóór opname in het onderzoek en die zelf OIC meldden, kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

In onderzoek V9231 en V9232 werd OIC bevestigd door middel van een 2 weken durende inlooperperiode en gedefinieerd als niet meer dan 4 maal spontane stoelgang (*spontaneous bowel movement*, SBM) in totaal gedurende 14 opeenvolgende dagen en < 3 SBM's in een week waarbij ten minste 25% van de SBM's aan een of meer van de volgende voorwaarden voldeed: (1) persen, (2) harde of klonterige stoelgang; (3) een gevoel van onvolledige lediging; en (4) een gevoel van anorectale obstructie/blokkade. In onderzoek V9235 werd OIC bevestigd door middel van een 2 weken durende inlooperperiode en gedefinieerd als niet meer dan 4 SBM's in totaal gedurende 14 opeenvolgende dagen en < 3 SBM's in een week.

Een SBM werd gedefinieerd als een stoelgang (*bowel movement*, BM) zonder gebruik van een laxeermiddel als rescue-medicatie in de 24 uur die daaraan vooraf gingen.

In onderzoek V9231 en V9232 was vereist dat de patiënten ofwel geen laxeermiddelen gebruikten ofwel bereid waren om het gebruik van laxeermiddelen stop te zetten op het moment van de screening en bereid waren om alleen de geleverde laxeermiddelen als rescue-medicatie te gebruiken tijdens de screening en behandelingsperioden. Alle onderzoeksdeelnemers gebruikten eerder laxeermiddelen voor de behandeling van OIC. In onderzoek V9235 konden de patiënten die op het moment van de screening laxeermiddelen in een stabiel doseringsschema gebruikten (52,4%) het gebruik van hetzelfde schema zonder enige wijziging voortzetten voor de volledige duur van het onderzoek. In de inloop- en behandelingsperioden voor de drie onderzoeken werd het laxeermiddel bisacodyl als rescue-medicatie gebruikt wanneer patiënten gedurende 72 uur geen stoelgang hadden gehad. Wanneer zij 24 uur na het gebruik van bisacodyl nog steeds geen stoelgang hadden gehad, konden zij eenmalig een klysma gebruiken.

Patiënten bij wie significante structurele afwijkingen van het maag-darmkanaal waren vastgesteld, werden niet opgenomen in deze onderzoeken.

In totaal werden 547 patiënten in onderzoek V9231, 551 patiënten in onderzoek V9232 en 1.246 patiënten in onderzoek V9235 in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel 200 microgram naldemedine ofwel placebo eenmaal daags gedurende 12 weken voor onderzoek V9231 en V9232 en gedurende 52 weken voor onderzoek V9235.

In onderzoek V9231, V9232 en V9235 bedroeg de gemiddelde leeftijd van de proefpersonen in deze drie onderzoeken 53,2 jaar; 14,8% was 65 jaar of ouder; 62,0% was een vrouw en 80,2% was blank.

In onderzoek V9231 waren de drie vaakst voorkomende soorten pijn rugpijn (62,0%), nekpijn (8,3%) en osteoartritis (5,3%). In onderzoek V9232 waren dit rugpijn (53,6%), pijn (10,2%) en artralgie (7,8%). In onderzoek V9235 waren de drie vaakst voorkomende soorten pijn rugpijn (58,0%), osteoartritis (9,5%) en nekpijn (8,1%).

Vóór opname in het onderzoek gebruikten de patiënten hun huidige opioïde gedurende gemiddeld 5 jaar. De patiënten die aan onderzoek V9231, V9232 en V9235 deelnamen, namen een breed scala van opioïden.

De gemiddelde dagelijkse dosis van de opioïde equivalent van morfine in de uitgangssituatie was 132,42 mg, 120,93 mg en 122,06 mg per dag voor respectievelijk onderzoek V9231, V9232 en V9235. Het gemiddelde aantal SBM's in de uitgangssituatie was 1,31, 1,17 en 1,60 voor respectievelijk onderzoek V9231, V9232 en V9235.

Het primaire eindpunt voor onderzoek V9231 en V9232 was het aantal SBM-responders, gedefinieerd als ≥ 3 SBM's per week en een verandering ten opzichte van de uitgangssituatie van ≥ 1 SBM per week gedurende ten minste 9 van de 12 onderzoeksweken en 3 van de laatste 4 weken. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid voor onderzoek V9235 was de verandering in de frequentie van het aantal keer stoelgang per week vanaf de uitgangssituatie tot week 12, 24, 36 en 52.

In onderzoek V9231 en V9232 was er voor het primaire eindpunt een statistisch significant verschil voor de behandelingsgroep met naldemedine ten opzichte van placebo (zie tabel 3).

Er waren 4 secundaire eindpunten in onderzoek V9231 en V9232 (zie tabel 3).

Tabel 3. Klinische uitkomsten voor onderzoek V9231 en V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedine (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedine (N=276)	Placebo (N=274)
Verhouding van SBM-responders	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Behandelingsverschil	13,0% (95%-BI: 4,8%, 21,3%, p=0,0020*)		18,9% (95%-BI: 10,8%, 27,0%, p< 0,0001*)	
Verandering in frequentie van SBM's per week (kleinste kwadratengemiddelde)				
Vanaf de uitgangssituatie tot de laatste 2 weken behandeling**	3,42	2,12	3,56	2,16
Vanaf de uitgangssituatie tot week 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
Verandering in frequentie van volledige SBM's per week (kleinste kwadratengemiddelde)				
Vanaf de uitgangssituatie tot de laatste 2 weken behandeling**	2,58	1,57	2,77	1,62
Verandering in frequentie van SBM's zonder persen per week (kleinste kwadratengemiddelde)				
Vanaf de uitgangssituatie tot de laatste 2 weken behandeling***	1,46	0,73	1,85	1,10

BI=betrouwbaarheidsinterval

*Statistisch significant: p-waarden op basis van de toets van Cochran-Mantel-Haenszel.

** p< 0,0001

*** p=0,0003 voor onderzoek V9231 en p=0,0011 voor onderzoek V9232

Voor onderzoek V9235 werd de werkzaamheid van naldemedine ten opzichte van placebo beoordeeld als secundaire eindpunten aan de hand van de stoelgangsfrequentie, zoals wordt weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Verandering in de stoelgangsfrequentie per week vanaf de uitgangssituatie tot elk bezoek (kleinste kwadratengemiddelde) bij de ITT-populatie in onderzoek V9235

	Naldemedine (N=621)	Placebo (N=620)
Gemiddelde stoelgangsfrequentie in de uitgangssituatie	2,02	2,02
Verandering in de stoelgangsfrequentie per week		
Week 12*	3,70	2,42
Week 24*	3,77	2,77
Week 36*	3,88	2,88
Week 52*	3,92	2,92

*nominale $p \leq 0,0001$

De werkzaamheid en veiligheid werden ook beoordeeld in de subgroepen van proefpersonen die onvoldoende op laxemiddelen reageerden (*laxative inadequate responders*, LIR) of er niet op reageerden (niet-LIR).

In onderzoek V9231 en V9232 werden patiënten als LIR beschouwd wanneer zij, op basis van gegevens over gelijktijdige medicatie, vóór opname in het onderzoek behandeld werden met een laxemiddel en het gebruik ervan stopzetten binnen 30 dagen vóór de screening, en wanneer zij zelf OIC hadden gemeld.

Daarnaast werden patiënten als niet-LIR beschouwd wanneer zij binnen 30 dagen vóór screening geen laxemiddelen gebruikten of tijdens of na screening slechts een laxemiddel als rescue-medicatie toegediend kregen. Het aantal patiënten in de LIR- en niet-LIR-subgroepen bedroeg 629 (naldemedine: 317 en placebo: 312) en 451 (naldemedine: 223 en placebo: 228) voor onderzoek V9231 en V9232 samen. Alle deelnemers aan het onderzoek hebben op enig moment eerder, voorafgaand aan deelname aan de onderzoeken V9231 of V9232 laxemiddelen gebruikt voor de behandeling van OIC.

In de LIR-subgroep werd met naldemedine een groter aantal responders waargenomen (46,4%) vergeleken met placebo (30,2%) en het verschil tussen de groepen (16,2%) was statistisch significant ($p < 0,0001$).

Consistent met de resultaten van de LIR-subgroep werd in de niet-LIR-subgroep met naldemedine een groter aantal responders waargenomen (54,3%) vergeleken met placebo (38,9%) en het verschil tussen de groepen (15,6%) was statistisch significant ($p = 0,0009$).

Voor onderzoek V9235 bleek uit werkzaamheidsgegevens op lange termijn, gedefinieerd als de verandering in de stoelgangsfrequentie in week 52 ten opzichte van de uitgangssituatie, beoordeeld als een secundair eindpunt, dat proefpersonen in de groep met naldemedine verbeteringen hadden in de stoelgangsfrequentie vergeleken met proefpersonen in de placebogroep voor zowel de LIR-subgroep (3,10 *versus* 1,90; $p = 0,0210$) als de niet-LIR-subgroep (4,26 *versus* 3,39; $p = 0,1349$).

Klinische onderzoeken bij patiënten met kanker en OIC

De veiligheid en werkzaamheid van naldemedine werden ook beoordeeld in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken (V9222 en V9236) bij patiënten met kanker en OIC.

Proefpersonen dienden gedurende ≥ 14 dagen voorafgaand aan de screening met opioïden te zijn behandeld en dit met een stabiele dosis. De onderzoeken bestonden uit een screeningsperiode van 2 weken, een behandelingsperiode van 2 weken en een follow-upperiode van 4 weken. Voor patiënten die op het moment van het screeningsbezoek behandeld werden met een laxemiddel, diende deze behandeling tot het einde van de behandelingsperiode te worden voortgezet met een stabiele dosis. Patiënten konden, indien nodig, een of meer laxemiddelen als rescue-medicatie krijgen, ongeacht of

zij in de uitgangssituatie een stabiele dosis laxermiddelen gebruikten (behalve binnen 24 uur voor aanvang van de behandelingsperiode).

In onderzoek V9222 en V9236 werd OIC bevestigd door middel van een 2 weken durende inlooperperiode en gedefinieerd als ≤ 5 SBM's tijdens de 14 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de randomisatie en ≥ 1 van de volgende stoelgangskennmerken bij $\geq 25\%$ van alle stoelgang, ongeacht het gebruik van laxermiddelen als rescue-medicatie: aanwezigheid van persen tijdens de stoelgang, gevoel van onvolledige lediging, harde stoelgang of kleine keutels.

In onderzoek V9222 en V9236 was de gemiddelde leeftijd van de proefpersonen 64,3 jaar; 51,8% was 65 jaar of ouder; 39,4% was een vrouw en 97,1% was Japans.

Naldemedine 200 microgram of placebo werd gedurende 2 weken toegediend aan kankerpatiënten met OIC. Het primaire eindpunt voor onderzoek V9236 en het secundaire eindpunt, zonder aanpassing voor multipliciteit, voor onderzoek V9222 was het aantal SBM-responders tijdens de 2 weken durende behandelingsperiode. Een responder werd gedefinieerd als een patiënt met een frequentie van ≥ 3 SBM's per week en een toename vanaf de uitgangssituatie van ≥ 1 SBM per week tijdens de 2 weken durende behandelingsperiode.

Tabel 5. Aantal SBM-responders bij patiënten met kanker en OIC tijdens de 2 weken durende behandelingsperiode (onderzoek V9222 en V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedine (N=58)	Placebo (N=56)	Behandelings- verschil [95%-BI]	Naldemedine (N=97)	Placebo (N=96)	Behandelings- verschil [95%-BI]
Aantal patiënten met respons, 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-waarde*			< 0,0001			< 0,0001

*Statistisch significant: p-waarden op basis van de Chi-kwadraat-test.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rizmoic in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Naldemedine wordt geabsorbeerd met een piekplasmaconcentratie die na ongeveer 0,75 uur in nuchtere toestand wordt bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van naldemedine is niet vastgesteld. De absolute biologische beschikbaarheid van naldemedine situeert zich naar schatting tussen 20% en 56%.

Er is geen klinisch significant effect van voedsel. De piekplasmaconcentratie was met 35% gedaald en de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie was vertraagd van 0,75 uur in nuchtere toestand naar 2,5 uur in gevoede toestand, terwijl er geen significant verschil werd waargenomen in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve door de inname van voedsel. Op basis van deze gegevens kan naldemedine met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Naldemedine bindt zich in sterke mate aan serumeiwitten, voornamelijk humaan serumalbumine en in mindere mate aan α 1-zuur-glycoproteïne en γ -globuline, met een gemiddelde eiwitbinding van 93,2% bij de mens. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 155 liter.

Biotransformatie

Naldemedine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A tot nor-naldemedine, waaraan UGT1A3 een kleine bijdrage levert bij de vorming van naldemedine 3-G.

Na orale toediening van [14 C]-gemerkt naldemedine was de primaire metaboliet in plasma nor-naldemedine, met een relatieve blootstelling vergeleken met naldemedine van ongeveer 9 tot 13%. Naldemedine 3-G was een onbelangrijke metaboliet in plasma, met een relatieve blootstelling aan naldemedine van minder dan 3%.

Naldemedine ondergaat tevens een splitsing in het maag-darmkanaal waarbij benzamidine en naldemedinecarboxylzuur worden gevormd.

In *in-vitro*-onderzoek met klinisch relevante concentraties veroorzaakte naldemedine geen remming van de belangrijke CYP-enzymen (waaronder iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A of CYP4A11) en het is geen remmer van de transporteiwitten OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K of BSEP. Naldemedine veroorzaakte geen significante inductie van de iso-enzymen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Bijgevolg wordt verwacht dat de behandeling met naldemedine de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten van deze enzymen en transporteiwitten zijn, niet wijzigt.

Eliminatie

De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd van naldemedine is ongeveer 11 uur en de schijnbare totale klaring (CL/F) van naldemedine is 8,4 l/u. Na orale toediening van radioactief gemerkt naldemedine werd 57,3% en 34,8% van de dosis als [oxadiazol- 14 C]-naldemedine in respectievelijk de urine en feces uitgescheiden en werd 20,4% en 64,3% van de dosis als [carbonyl- 14 C]-naldemedine in respectievelijk de urine en feces uitgescheiden. Ongeveer 20% van de dosis naldemedine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

De piekplasmaconcentratie en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve namen op een nagenoeg dosisproportionele wijze toe in het dosisbereik van 0,1 tot 100 mg. Na toediening van een eenmaal daagse meervoudige dosis in nuchtere toestand gedurende 10 dagen werd er een geringe accumulatie (1 tot 1,3-voudig) in de piekplasmaconcentratie en oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve waargenomen.

Farmacokinetiek bij subpopulaties

Leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht en ras

In een farmacokinetische populatieanalyse op basis van klinisch onderzoek met naldemedine werd geen klinisch betekenisvol effect van leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht of ras op de farmacokinetiek van naldemedine aangetoond.

De farmacokinetiek van naldemedine in de pediatrische populatie is niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van naldemedine na toediening van een enkele dosis naldemedine van 200 microgram werd onderzocht bij proefpersonen met een licht, matig of ernstig verminderde

nierfunctie of met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse vereiste en werd vervolgens vergeleken met gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie.

De farmacokinetiek van naldemedine was vergelijkbaar tussen proefpersonen met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie of proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse vereiste en gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie.

De plasmaconcentratie van naldemedine bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie die dialyse vereiste, was vergelijkbaar wanneer naldemedine ofwel vóór ofwel na de hemodialyse werd toegediend, wat erop wijst dat naldemedine niet uit het bloed werd verwijderd door hemodialyse.

Verminderde leverfunctie

Het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van een enkele dosis naldemedine van 200 microgram werd onderzocht bij proefpersonen met een verminderde leverfunctie ingedeeld als zijnde licht (Child-Pugh-klasse A) of matig (Child-Pugh-klasse B) en werd vervolgens vergeleken met gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie. De farmacokinetiek van naldemedine was vergelijkbaar tussen proefpersonen met een licht of matig verminderde leverfunctie en gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie. Het effect van een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van naldemedine werd niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en embryo-foetale ontwikkeling.

In het onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd een verlenging van de di-oestrische fase waargenomen met een dosis van 10 mg/kg/dag en hoger, maar deze verlenging werd niet waargenomen met een dosis van 1 mg/kg/dag (12 maal de blootstelling [AUC_{0-24u}] bij de mens met een orale dosis van 200 microgram). Het effect op de oestrische cyclus wordt niet beschouwd als zijnde klinisch relevant bij de voorgestelde therapeutische dosis. Er werden geen nadelige effecten waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid en het voortplantingsvermogen met doseringen tot 1.000 mg/kg/dag (meer dan 16.000 maal de blootstelling [AUC_{0-24u}] bij de mens met een orale dosis van 200 microgram).

In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten stierf één moederdier bij de bevalling met 1.000 mg/kg/dag en werden er problemen met zogen, onderdrukking van de gewichtstoename en vermindering van de voedselinname vastgesteld met 30 en 1.000 mg/kg/dag. Bij 30 en 1.000 mg/kg/dag werden dalingen van de levensvatbaarheidsindex waargenomen op dag 4 na de geboorte en bij 1.000 mg/kg/dag werd bij de jongen een laag lichaamsgewicht en vertraagde ontvouwing van de oorschelp waargenomen. Er was geen nadelig effect op de pre- en postnatale ontwikkeling bij 1 mg/kg/dag (12 maal de blootstelling [AUC_{0-24u}] bij de mens met een orale dosis van 200 microgram).

Bij drachtige ratten werd een placentaire overdracht van radioactiviteit afgeleid van [carbonyl-¹⁴C]-naldemedine waargenomen. Bij zogende ratten werd radioactiviteit afgeleid van [carbonyl-¹⁴C]-naldemedine uitgescheiden in de melk.

In onderzoeken naar toxiciteit bij jonge ratten, bij dezelfde dosisniveaus, was de blootstelling bij jonge dieren (PND 10) verhoogd vergeleken met volwassen dieren (2,3- tot 7,4-voudig). Nieuwe histopathologische bevindingen werden waargenomen bij alle doses getest in eierstokken bij vrouwtjesratten (tertiaire follikels/luteale cysten) naast onregelmatige oestrische cycli, hyperplasie van de borstklier en vaginale mucificatie reeds waargenomen bij volwassen dieren (de laagste geteste dosis stemde overeen met een blootstellingsmarge van 6 of meer, afhankelijk van de leeftijd van de jongen). Een drie dagen eerdere vaginale opening, die duidt op een vroege seksuele rijping, werd ook waargenomen, maar alleen bij hoge blootstellingen die voldoende hoger werden bevonden dan de maximale humane blootstelling bij een orale dosis van 200 microgram.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol
Croscarmellose sodium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Talk
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakking met 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.
Verpakkingsgrootte van 7, 10, 28, 30, 84 of 100 filmomhulde tabletten.
Het geneesmiddel is beschikbaar in aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen met 10 tabletten.
Verpakkingsgrootten van 30 × 1 tabletten in eenheidsdosisblisterverpakkingen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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
EU/1/18/1291/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2019
Datum van laatste verlenging: 3 november 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rizmoic 200 microgram filmomhulde tabletten

naldemedine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 microgram naldemedine (als tosylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

7 filmomhulde tabletten

10 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

84 filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten

30 × 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1291/001	7 filmomhulde tabletten
EU/1/18/1291/002	28 filmomhulde tabletten
EU/1/18/1291/003	84 filmomhulde tabletten
EU/1/18/1291/004	10 filmomhulde tabletten
EU/1/18/1291/005	30 filmomhulde tabletten
EU/1/18/1291/006	100 filmomhulde tabletten
EU/1/18/1291/007	30 × 1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rizmoic

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rizmoic 200 microgram tabletten

naldemedine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shionogi

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Rizmoic 200 microgram filmomhulde tabletten naldemedine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rizmoic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rizmoic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rizmoic bevat de werkzame stof naldemedine.

Het is een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij volwassenen voor de behandeling van verstopping (obstipatie) veroorzaakt door pijnstillende middelen, opioïden genaamd (bijv. morfine, oxycodon, fentanyl, tramadol, codeïne, hydromorfon, methadon).

Uw opioïde pijnmedicatie kan de volgende verschijnselen veroorzaken:

- minder frequente stoelgang
- harde stoelgang
- maagpijn
- pijn in de endeldarm (rectum) bij het uitpersen van harde stoelgang
- het gevoel dat de darm nog niet leeg is na de stoelgang.

Rizmoic kan worden gebruikt bij patiënten die een opioïde geneesmiddel gebruiken voor kankerpijn of langdurige pijn die geen verband houdt met kanker nadat ze eerder zijn behandeld met een laxermiddel.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw darm is geblokkeerd of geperforeerd, of er bestaat een groot risico dat uw darm geblokkeerd raakt, omdat een blokkering ertoe kan leiden dat een gat ontstaat in de darmwand.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als een van de zaken hierboven op u van toepassing is. Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker **voordat** u dit middel **gebruikt**:

- als u een ziekte heeft die uw darmwand kan aantasten zoals:
 - een maagzweer;
 - een vergrote dikke darm door een aandoening met de naam Ogilvie-syndroom;
 - diverticulitis (een ziekte waarbij uw darmen ontstoken zijn);
 - darm- of buikvlieskanker. Het buikvlies is het vlies rond uw ingewanden.
 - een ziekte die ernstige ontsteking van het spijsverteringskanaal veroorzaakt, zoals de ziekte van Crohn.
- als u kanker van de hersenen of het centraal zenuwstelsel, multiple sclerose of de ziekte van Alzheimer heeft. Als u een van deze aandoeningen heeft en opioïde onthoudingsverschijnselen krijgt (zie rubriek 4) of als het opioïde geneesmiddel uw pijn niet meer onder controle kan houden, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- als u in de afgelopen 3 maanden een hartaanval of beroerte heeft gehad of als een bloedvat in de hersenen even verstopt is geweest door een stolsel (propje) in uw bloed (TIA). Uw arts moet dan bij u controleren of u Rizmoic mag innemen.
- als u een ernstige leverziekte heeft, zoals een alcoholische leveraandoening, virale leverinfectie of een verminderde leverfunctie. Bij deze patiënten mag Rizmoic niet worden gebruikt.
- als u bepaalde geneesmiddelen, zoals itraconazol, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties of een antibioticum dat rifampicine wordt genoemd voor de behandeling van tuberculose en andere infecties. Zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

Als een van de zaken hierboven op u van toepassing is, of als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u, **terwijl** u dit middel **gebruikt**:

- **ernstige, aanhoudende of verergerende maagpijn** heeft. Dit kan namelijk een verschijnsel zijn van het ontstaan van een gat in uw darmwand en kan levensbedreigend zijn. Neem onmiddellijk contact op met uw arts en stop met het gebruik van dit middel.
- **verschijnselen van opioïde onthoudingssyndroom** heeft (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen) die binnen enkele minuten tot meerdere dagen na het gebruik van een geneesmiddel zoals Rizmoic kunnen ontstaan. Stop met het gebruik van dit middel en neem contact op met uw arts als u opioïde onthoudingsverschijnselen krijgt.
- **ernstige diarree of maagpijn** heeft. Vertel dit dan aan uw arts, zodat de arts u kan controleren en, indien nodig, behandelen met rehydratie en gepaste geneesmiddelen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is niet voor kinderen of jongeren onder de 18 jaar, omdat de effecten van het geneesmiddel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar niet bekend zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rizmoic nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Rifampicine, claritromycine of telitromycine (antibiotica)
- Itraconazol of ketoconazol (geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties)
- Ritonavir, indinavir of saquinavir (geneesmiddelen voor hiv-infectie)
- Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie)
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat gebruikt wordt voor depressie

- Ciclosporine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij patiënten die een orgaantransplantatie ondergaan hebben of voor de behandeling van een soort reuma (reumatoïde artritis)

Het gebruik van deze geneesmiddelen met Rizmoic kan een invloed hebben op de manier waarop naldemedine werkt of kan bijwerkingen ervan vergroten.

Waarop moet u letten met drinken?

U mag geen grote hoeveelheden grapefruitsap drinken terwijl u dit middel gebruikt. Doet u dat toch? Dan is het mogelijk dat u te veel naldemedine in uw bloed krijgt en meer bijwerkingen heeft (mogelijke bijwerkingen staan in rubriek 4).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. De effecten van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen zijn niet bekend. Het gebruik van Rizmoic tijdens de zwangerschap kan bij de baby leiden tot opioïde onthouding (zie rubriek 4). Uw arts zal u adviseren of u dit middel kunt gebruiken als u zwanger bent.

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Rizmoic. Het is namelijk niet bekend of naldemedine in de moedermelk overgaat. Neem contact op met uw arts als u al borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rizmoic heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken.

Rizmoic bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De aanbevolen dosering is één tablet van 200 microgram eenmaal daags (1 keer per dag).
- U kunt Rizmoic met of zonder laxeermiddelen gebruiken.
- U kunt Rizmoic op elk moment van de dag innemen, met voedsel of tussen maaltijden in. Zodra u echter met het gebruik van het geneesmiddel bent gestart, moet u het elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip innemen.
- Het is niet nodig om de dosis van uw opioïde geneesmiddel te veranderen voordat u met Rizmoic start.

Als u stopt met het gebruik van uw opioïde geneesmiddel

Uw arts zal u adviseren om te stoppen met het gebruik van Rizmoic wanneer u stopt met het gebruik van uw opioïde pijn geneesmiddel. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u de behandeling met Rizmoic stopzet om te voorkomen dat uw klachten erger worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, vertel dat dan aan uw arts of ga naar het ziekenhuis. U wordt dan gecontroleerd op opioïde onthoudingsverschijnselen (zie rubriek 2, onder 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?', en rubriek 4).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een tablet van Rizmoic vergeet, neem ze dan in zodra u eraan denkt.

Als er echter minder dan 12 uur overblijft tot uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over en wacht totdat het tijd is om uw volgende tablet in te nemen.
Neem **geen** dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stoppen met het gebruik van dit middel terwijl u uw opioïde geneesmiddel blijft gebruiken, kan ertoe leiden dat opnieuw verstopping (obstipatie) optreedt. Neem contact op met uw arts als u stopt met het gebruik van dit middel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ergste bijwerking die is waargenomen bij patiënten die Rizmoic kregen, waren klachten van opioïde onthouding. Deze bijwerking komt soms voor (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

Stop met het gebruik van Rizmoic en neem contact op met uw arts als u last krijgt van een combinatie van 3 of meer van de volgende verschijnselen van opioïde onthouding op dezelfde dag:

- gevoel van neerslachtigheid
- misselijkheid of braken
- pijnlijke spieren
- waterige ogen of loopneus
- verwijde pupillen
- haartjes op de huid die rechtop staan
- zweten
- diarree
- geeuwen
- koorts
- niet kunnen slapen

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel:

Als u met een opioïde geneesmiddel wordt behandeld voor chronische pijn die niet in verband staat met kanker.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- Als u een ernstige allergische reactie krijgt, stop dan het gebruik van dit middel en raadpleeg een arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. Ernstige allergische reacties omvatten: zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen of keel, hetgeen kan leiden tot problemen met slikken of ademen, jeukende huid en netelroos.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree
- maagpijn
- misselijkheid
- braken

Als u met een opioïde geneesmiddel wordt behandeld voor kanker.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- diarree

Vaak:

- buikpijn

Als u met een opioïde geneesmiddel wordt behandeld voor kanker of voor chronische pijn die niet in verband staat met kanker.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- het ontstaan van een gat in de darmwand (gastro-intestinale perforatie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakkingen na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming van de tabletten tegen licht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke tablet bevat 200 microgram naldemedine (als tosylaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: mannitol, croscarmellose natrium (zie rubriek 2 onder 'Rizmoic bevat natrium') en magnesiumstearaat.
Filmomhulling: hypromellose, talk en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rizmoic eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rizmoic is een ronde, gele filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6,5 mm met '222' en het logo van Shionogi op een zijde en '0.2' op de andere zijde gegraveerd.

Dit geneesmiddel is beschikbaar in aluminium blisterverpakkingen met 7, 10 of 14 tabletten.

Verpakkingsgrootten van 7, 10, 28, 30, 84 of 100 tabletten.

Het geneesmiddel is beschikbaar in aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen met 10 tabletten.

Verpakkingsgrootten van 30 × 1 tabletten in eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Shionogi B.V.

Herengracht 464, 1017CA

Amsterdam

Nederland

Fabrikant

Shionogi B.V.

Herengracht 464, 1017CA

Amsterdam
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

IS, MT, PT

Shionogi B.V.
Tel/Sími: +31204917439
contact@shionogi.eu

BE & LU

Viatriis
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00
info.be@viatriis.com

BG

Mylan EOOD
Тел.: +359 2 44 55 400

CZ

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

DK

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32
infodk@viatriis.com

DE

Viatriis Healthcare GmbH Tel:
+49 800 0700 800

EE

Viatriis OÜ
Tel: +372 636 3052
info.ee@viatriis.com

EL

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002
info.gr@viatriis.com

ES

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

FR

Viatriis Santé
Tél: +33 (0)1 40 80 15 55
medinfo.france@viatriis.com

HR

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

IE

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

CY

CPO Pharmaceuticals
Limited Τηλ: 357 22863100
info@papaellinas.com

LV

Viatriis SIA
Tel : +371 676 055 80
info.lv@viatriis.com

LT

Viatriis UAB
Tel : +370 52051288
info.lt@viatriis.com

HU

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: +3614652100
GRAEUHungary@viatriis.com

NL

Mylan Healthcare B.V. Tel:
+31 (0)20 426 33 00
Medical.nl@viatriis.com

NO

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00
Medinfo.norge@viatriis.com

AT

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

PL

Molteni Farmaceutici Polska Sp.
z o.o
Tel.: +48 (12) 653 15 71
biuro@molteni.com.pl

RO

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

SI

Viatriis d.o.o.
Tel: 00 386 1 23 63 180
slo.regulatory@vitris.com

SK

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100
infoslovakia@viatriis.com

FI

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555
infofi@viatriis.com

IT

Shionogi Srl

Tel: +39 06 94 805 118

contattaci@rizmoic.it

SE

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

info.sweden@viatriis.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.