

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rizmoic 200 Mikrogramm Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 µg Naldemedine (als Tosilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Runde gelbe Tablette mit einem Durchmesser von ca. 6,5 mm, der Aufprägung „222“ und dem Shionogi-Logo auf der einen und „0,2“ auf der anderen Seite

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Rizmoic wird angewendet zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, *opioid-induced constipation*) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis Naldemedine ist 200 µg (eine Tablette) täglich.

Rizmoic kann mit oder ohne Abführmittel angewendet werden. Es kann zu jeder beliebigen Tageszeit eingenommen werden, aber die Einnahme jeden Tag immer zur gleichen Uhrzeit wird empfohlen.

Eine Änderung des analgetischen Therapieschemas vor Einleitung der Rizmoic-Behandlung ist nicht erforderlich.

Rizmoic muss abgesetzt werden, wenn die Behandlung mit dem Opioid-Analgetikum beendet wird.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund der begrenzten therapeutischen Erfahrungen bei Patienten ab 75 Jahren sollte die Naldemedine-Therapie bei Patienten dieser Altersgruppe vorsichtig eingeleitet werden.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund der begrenzten therapeutischen Erfahrungen sollen Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion klinisch überwacht werden, wenn bei ihnen eine Naldemedine-Therapie begonnen wird.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Opioidhaltige Schmerzmittel*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten vor, die mit einem oder mehreren opioidhaltigen Schmerzmitteln behandelt werden, deren tägliche Dosierung mehr als 400 mg Morphin entspricht. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten vor, die wegen einer durch  $\mu$ -Opioidrezeptor-Partialagonisten (z. B. Buprenorphin) verursachten Verstopfung behandelt werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naldemedine bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Rizmoic soll einmal täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler Obstruktion oder Perforation oder Patienten mit erhöhtem Risiko für eine wiederkehrende Obstruktion wegen der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Gastrointestinale Perforation

In Zusammenhang mit der Anwendung von peripher wirkenden Opioid-Antagonisten wurde über Fälle von gastrointestinaler Perforation bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer lokalen oder diffusen strukturellen Schädigung der Wand des Gastrointestinaltrakts einhergehen können (wie z. B. peptische Ulkuskrankheit, Ogilvie-Syndrom, Divertikelerkrankung und maligne Grunderkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder Bauchfellmetastasen), berichtet. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen oder anderen Erkrankungen, die zu einer strukturellen Schädigung der Wand des Gastrointestinaltrakts führen könnten (wie z. B. Morbus Crohn), sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedine insgesamt berücksichtigt werden. Die Patienten müssen bezüglich der Entwicklung von schwerem, persistierendem oder sich verschlimmerndem Abdominalschmerz überwacht werden. Bei Verdacht auf eine Obstruktion oder Perforation muss Naldemedine abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Gastrointestinale Nebenwirkungen

Unter Rizmoic wurde über abdominale Nebenwirkungen berichtet (wie z. B. Abdominalschmerz, Erbrechen und Diarrhoe). Die Patienten sollen angewiesen werden, schwere, persistierende oder schlimmer werdende Symptome ihrem Arzt zu melden. Bei schwerer Diarrhoe oder schwerem Abdominalschmerz soll der Patient überwacht und gegen Dehydrierung mittels Rehydratationstherapie und gegebenenfalls einer anderen geeigneten Behandlung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Opioidentzugssyndrom

Ein Opioidentzugssyndrom ist das gemeinsame Auftreten von drei oder mehr der nachfolgend genannten Anzeichen oder Symptome: Dysphorie, Übelkeit oder Erbrechen, Muskelschmerzen, Tränensekretion oder Rhinorrhoe, Pupillenerweiterung oder Piloerektion oder Schwitzen, Diarrhoe, Gähnen, Fieber oder Schlaflosigkeit. Ein Opioidentzugssyndrom entwickelt sich in der Regel

innerhalb von Minuten bis mehreren Tagen nach Anwendung eines Opioid-Antagonisten. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens eines Opioidentzugs ist Vorsicht geboten. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung mit Naldemedine abzusetzen und sich an Ihren Arzt zu wenden, wenn es zum Opioidentzug kommt. Im Rahmen des klinischen Studienprogramms mit Naldemedine sind Fälle von möglichem Opioidentzugssyndrom aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke (wie z. B. primären malignen Hirntumoren, ZNS-Metastasen oder anderen entzündlichen Erkrankungen, aktiver multipler Sklerose und fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit) können ein erhöhtes Risiko für Opioidentzug oder eine verminderte analgetische Wirkung haben. Bei diesen Patienten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedine insgesamt berücksichtigt und eine engmaschige Überwachung auf Opioidentzugssymptome durchgeführt werden.

#### Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Im Rahmen des klinischen Studienprogramms wurde Naldemedine nicht bei Patienten mit kurz zurückliegendem, d. h. innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening aufgetretenem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke untersucht. Diese Patienten sollten während der Einnahme von Rizmoic klinisch überwacht werden.

Eine an gesunden freiwilligen Probanden mit Naldemedine durchgeführte QTc-Studie ergab keine Hinweise auf eine Verlängerung des QT-Intervalls. Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen waren von dem klinischen Studienprogramm zu Naldemedine nicht ausgeschlossen. Die am häufigsten angegebenen Risikofaktoren waren ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sowie eine Vorgeschichte mit Hypertonie und/oder Dyslipidämie.

#### Schwer eingeschränkte Leberfunktion

Naldemedine wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht untersucht. Die Anwendung von Naldemedine bei diesen Patienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedine mit starken CYP3A-Inhibitoren (wie z. B. Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin und Clarithromycin) führt zu einem Anstieg der Naldemedine-Exposition und kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedine mit starken CYP3A-Induktoren (wie z. B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) führt zu einer Abnahme der Naldemedine-Exposition und kann die Wirksamkeit von Naldemedine herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedine mit moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Efavirenz) wurde nicht untersucht und muss daher mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Naldemedine

Naldemedine wird in erster Linie durch CYP3A verstoffwechselt, unter Beteiligung des Enzyms UGT1A3, und ist Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren*

Itraconazol, ein starker CYP3A-Inhibitor, führte zu einer Zunahme der Naldemedine-Exposition um das 2,9-Fache, die zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedine mit starken CYP3A-Inhibitoren wie Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin und Clarithromycin sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren unvermeidlich ist, muss der Patient bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A-Inhibitoren, wie z. B. Fluconazol, kann die Plasmakonzentration von Naldemedine erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Naldemedine mit moderaten CYP3A-Inhibitoren muss der Patient bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit leichten CYP3A-Inhibitoren ist mit keinem Wechselwirkungsrisiko verbunden.

#### *Wechselwirkungen mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren*

Rifampicin, ein starker CYP3A-Induktor, führte zu einer signifikanten Abnahme der Exposition gegenüber Naldemedine um 83 %.

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedine mit moderaten Induktoren (z. B. Efavirenz) wurde nicht untersucht, und die Patienten müssen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Wechselwirkungen mit starken P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin kann die Plasmakonzentration von Naldemedine erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Naldemedine mit starken P-gp-Inhibitoren muss der Patient bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten aus der Anwendung von Naldemedine bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Naldemedine während der Schwangerschaft kann aufgrund der noch nicht ausgereiften Blut-Hirn-Schranke des Feten einen Opioidenzug beim Fetus hervorrufen.

Naldemedine darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Naldemedine aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Naldemedine/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Verfügbare Daten von Ratten haben gezeigt, dass Naldemedine in die Milch der Muttertiere ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3).

Bei therapeutischer Dosierung werden die meisten Opioide (z. B. Morphin, Meperidin, Methadon) in minimalen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass Naldemedine bei einem gestillten Neugeborenen einen Opioidenzug auslöst, wenn die Mutter einen Opioidrezeptoragonisten anwendet.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Naldemedine sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zur Wirkung von Naldemedine auf die Fertilität vor. Für Naldemedine wurden keine klinisch relevanten schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität oder Fortpflanzungsleistung von männlichen und weiblichen Ratten festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Naldemedine hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und Opioid-induzierter Obstipation waren Abdominalschmerz (7,8 %), Diarrhoe (5,9 %), Übelkeit (3,6 %) und Erbrechen (1,1 %). Die Mehrheit dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen war leicht bis mittelschwer und bildeten sich ohne Absetzen der Naldemedine-Behandlung zurück. Bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und Opioid-induzierter Obstipation wurde je ein schwerwiegender Fall von Abdominalschmerz und Übelkeit gemeldet.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Krebs-Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation waren Diarrhoe (24,5 %) und Abdominalschmerz (3,9 %). Die Mehrheit dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen war leicht bis mittelschwer und bildeten sich unter Behandlung zurück. Bei Patienten mit Krebs und Opioid-induzierter Obstipation wurden zwei schwerwiegende Fälle von Diarrhoe gemeldet.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien unter einer Behandlung mit Naldemedine 200 µg-Tabletten bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und OIC sowie bei Krebs-Patienten mit OIC gemeldeten Nebenwirkungen sind in den Tabellen nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 1. Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und Opioid-induzierter Obstipation**

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Abdominalschmerz <sup>b</sup> Übelkeit Erbrechen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Opioidentzugssyndrom	

<sup>a</sup>Ein schwerwiegender Fall einer Überempfindlichkeitsreaktion wurde in klinischen Studien mit Naldemedine beobachtet. Der Patient erholte sich nach Ausscheiden aus der Studie.

<sup>b</sup>Bevorzugte MedDRA-Begriffe: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch und abdominale Beschwerden.

**Tabelle 2. Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit bei Krebs-Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Abdominalschmerz <sup>a</sup>	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Opioidentzugssyndrom

<sup>a</sup>Bevorzugte MedDRA-Begriffe: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch und abdominale Beschwerden.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Opioidentzugssyndrom*

Ein mögliches Opioidentzugssyndrom, definiert als mindestens drei am gleichen Tag aufgetretene und potenziell mit Opioidentzug zusammenhängende Nebenwirkungen, die nicht ausschließlich den Gastrointestinaltrakt betrafen, trat bei 0,8 % (9/1.163) der Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und OIC auf, die Naldemedine einnahmen, im Vergleich zu 0,2 % (2/1.165) der Patienten unter Placebo, unabhängig von der Opioid-Erhaltungstherapie, und bei 0,6 % (1/155) der Krebs-Patienten mit OIC, die 200 µg Naldemedine einnahmen, im Vergleich zu 0 % (0/152) der Patienten unter Placebo. Die Symptome umfassten unter anderem Hyperhidrose, Schüttelfrost, verstärkte Tränensekretion, Hitzewallung/Hitzegefühl, Fieber, Niesen, Kältegefühl, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie, Myalgie und Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und OIC sowie bei Krebs-Patienten mit OIC waren Abdominalschmerz, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Die Mehrzahl dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen war leicht bis mittelschwer und bildeten sich unter Behandlung zurück. Die Abbruchrate wegen behandlungsbedingter gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse unter 200 µg Naldemedine im Vergleich zu Placebo betrug 3,2 % bzw. 1 % bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und OIC sowie 4,5 % bzw. 0 % bei Krebs-Patienten mit OIC.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Gesunde freiwillige Probanden

In klinischen Studien wurden gesunde freiwillige Probanden mit einer Einzeldosis Naldemedine von bis zu 100 mg und mehreren Dosen von bis zu 30 mg/Tag über 10 Tage behandelt. Es wurden dosisabhängige Zunahmen gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Abdominalschmerz, Diarrhoe und Übelkeit beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer und bildeten sich wieder zurück.

### Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation

In klinischen Studien wurden Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation mit einer Einzeldosis Naldemedine (0,01 mg bis 3 mg) und mehreren Dosen von 0,4 mg/Tag behandelt. Ein Patient, der eine Einzeldosis Naldemedine von 1 mg einnahm, zeigte ein schweres Arzneimittellentzugssyndrom mit Übelkeit und Magenkrämpfen und erhielt Esomeprazol und Ondansetron gegen Übelkeit und Midazolamhydrochlorid gegen Magenkrämpfe. Die Symptome bildeten sich wieder zurück. In klinischen Studien zeigten Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die eine Tagesdosis von

0,4 mg (das Doppelte der empfohlenen Dosis) über 4 Wochen erhielten, eine gesteigerte Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Diarrhoe und Abdominalschmerz, die häufig innerhalb von 1-2 Tagen nach der ersten Dosis auftraten.

### Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Naldemedine. Naldemedine ist nicht durch Hämodialyse aus dem Körper eliminierbar. Bei Überdosierung sollen die Patienten engmaschig bezüglich potenzieller Anzeichen und Symptome eines Opioidentzugssyndroms beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4) und eine angemessene unterstützende Behandlung erhalten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Laxantien; periphere Opioidrezeptor-Antagonisten, ATC-Code: A06AH05.

### Wirkmechanismus

Naldemedine antagonisiert die Opioid-Bindung an den  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren. Es wirkt als peripherer  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonist in Geweben wie dem Gastrointestinaltrakt und vermindert dadurch die obstipierenden Wirkungen von Opioiden ohne die ZNS-vermittelten Opioideffekte aufzuheben.

Naldemedine ist ein Naltrexon-Derivat, dem eine Seitenkette hinzugefügt wurde, die das Molekulargewicht und die polare Oberfläche vergrößert, sodass die Fähigkeit von Naldemedine zur Überquerung der Blut-Hirn-Schranke verringert wird; es ist davon auszugehen, dass die ZNS-Penetration von Naldemedine bei der empfohlenen Dosis vernachlässigbar gering ist. Außerdem ist Naldemedine ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp)-Effluxtransporters, der möglicherweise ebenfalls daran beteiligt ist, dass die Fähigkeit von Naldemedine, in das ZNS einzudringen, herabgesetzt ist. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass Naldemedine seine antiobstipierenden Wirkungen auf Opioide ausübt, ohne deren ZNS-vermittelte analgetische Wirkungen aufzuheben.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Naldemedine bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und OIC sowie bei Krebs-Patienten mit OIC.

#### *Klinische Studien an Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und Opioid-induzierter Obstipation*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naldemedine wurde in zwei identischen, 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Prüfungen (Studie V9231 und V9232) ausgewertet, in denen Naldemedine ohne Laxantien angewendet wurde, sowie in einer dritten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie über 52 Wochen (Studie V9235), in der Naldemedine mit oder ohne Laxantien in stabiler Dosierung bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und OIC angewendet wurde.

Für die Studienteilnahme geeignet waren Patienten, die mit einem Opioid in einer stabilen Morphinäquivalenzdosis von  $\geq 30$  mg/Tag seit mindestens 4 Wochen vor Einschluss in die Studie behandelt wurden und nach eigenen Angaben an OIC litten.

In Studie V9231 und V9232 wurde eine OIC durch eine 2-wöchige Einleitungsphase bestätigt. Sie war definiert als nicht mehr als insgesamt 4 spontane Stuhlgänge in 14 aufeinanderfolgenden Tagen und  $< 3$  spontane Stuhlgänge in einer bestimmten Woche, wobei mindestens 25 % der spontanen Stuhlgänge mit einem oder mehreren der folgenden Symptome assoziiert waren: (1) Pressen beim Stuhlgang, (2) harte oder verklumpte Stühle, (3) Gefühl der unvollständigen Entleerung und (4) Gefühl einer anorektalen Obstruktion/Blockade. In Studie V9235 wurde eine OIC durch eine 2-wöchige Einleitungsphase bestätigt und war definiert als nicht mehr als insgesamt 4 spontane

Stuhlgänge in 14 aufeinanderfolgenden Tagen und < 3 spontane Stuhlgänge in einer bestimmten Woche.

Ein spontaner Stuhlgang war definiert als eine Darmentleerung ohne Anwendung eines Notfall-Laxativums innerhalb der vorausgegangenen 24 Stunden.

In den Studien V9231 und V9232 mussten die Patienten entweder bislang keine Laxantien angewendet haben oder sich bereit erklären, ab dem Zeitpunkt der Screening-Untersuchung auf die Anwendung von Laxantien zu verzichten, und sich bereit erklären, während der Screening- und Behandlungsphase ausschließlich die bereit gestellten Notfall-Laxantien anzuwenden. Alle Studienteilnehmer hatten zuvor Laxantien zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation eingenommen. In Studie V9235 war es Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung ein stabiles Behandlungsschema mit Laxantien anwendeten (52,4 %) gestattet, das gleiche Behandlungsschema über die gesamte Studiendauer unverändert weiter anzuwenden. In der Einleitungs- und Behandlungsphase von allen drei Studien wurde Bisacodyl als Notfall-Laxativum angewendet, wenn die Patienten 72 Stunden lang keinen Stuhlgang gehabt hatten, und ihnen war eine einmalige Anwendung eines Klistiers erlaubt, wenn sie 24 Stunden nach der Einnahme von Bisacodyl immer noch keinen Stuhlgang gehabt hatten.

Patienten mit Anzeichen für erhebliche Strukturanomalien des Gastrointestinaltrakts wurden nicht in diese Studien aufgenommen.

Insgesamt wurden 547 Patienten in Studie V9231, 551 Patienten in Studie V9232 und 1.246 Patienten in Studie V9235 im Verhältnis 1:1 in eine Behandlungsgruppe mit 200 µg Naldemedine oder Placebo einmal täglich randomisiert, die in Studie V9231 und V9232 über 12 Wochen angewendet wurde und in Studie V9235 über 52 Wochen.

In Studie V9231, V9232 und V9235 betrug das Durchschnittsalter der Patienten in diesen drei Studien 53,2 Jahre; 14,8 % waren 65 Jahre oder älter; 62,0 % waren Frauen und 80,2 % waren weißhäutig.

Die drei häufigsten Schmerzarten in Studie V9231 waren Rückenschmerzen (62,0 %), Nackenschmerzen (8,3 %) und Osteoarthritis (5,3 %). In Studie V9232 waren es Rückenschmerzen (53,6 %); Schmerz (10,2 %) und Arthralgie (7,8 %). Die drei häufigsten Schmerzarten in Studie V9235 waren Rückenschmerzen (58,0 %); Osteoarthritis (9,5 %) und Nackenschmerzen (8,1 %).

Vor Studieneinschluss hatten die Patienten ihr gegenwärtiges Opioid seit durchschnittlich 5 Jahren angewendet. Die Patienten, die an Studie V9231, V9232 und V9235 teilnahmen, wurden mit einem breiten Spektrum an Opioiden behandelt.

Die durchschnittliche tägliche Morphinäquivalenzdosis des jeweiligen Opioids betrug zu Studienbeginn 132,42 mg in Studie V9231, 120,93 mg in Studie V9232 und 122,06 mg in Studie V9235. Die mittlere Zahl von spontanen Stuhlgängen (*Spontaneous Bowel Movements*, SBM) bei Studienbeginn (Ausgangswert) betrug 1,31 in Studie V9231, 1,17 in Studie V9232 und 1,60 in Studie V9235.

Der primäre Endpunkt von Studie V9231 und V9232 war der Anteil von Studienteilnehmern mit spontanen Stuhlgängen, die folgende Kriterien erfüllten:  $\geq 3$  spontane Stuhlgänge pro Woche und eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von  $\geq 1$  spontanen Stuhlgang pro Woche in mindestens 9 von 12 Studienwochen und in 3 der letzten 4 Wochen („SBM-Responder“). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt von Studie V9235 war die Veränderung der Stuhlgangshäufigkeit pro Woche von der Ausgangswerthebung bis Woche 12, 24, 36 und 52.

In Bezug auf den primären Endpunkt von Studie V9231 und V9232 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Naldemedine-Behandlung im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 3).

In Studie V9231 und V9232 gab es 4 sekundäre Endpunkte (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3. Klinische Ergebnisse von Studie V9231 und V9232**

	V9231		V9232	
	Naldemedine (N=273)	Placebo (N=272)	Naldemedine (N=276)	Placebo (N=274)
<b>Anteil von SBM-Respondern</b>	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Behandlungsunterschied	13,0 % (95 % KI: 4,8 %; 21,3 %, p=0,0020*)		18,9 % (95 % KI: 10,8 %; 27,0 %, p<0,0001*)	
<b>Veränderung der Häufigkeit von spontanen Stuhlgängen pro Woche (LS-Mittelwert)</b>				
Vom Ausgangswert bis zu den letzten 2 Behandlungswochen**	3,42	2,12	3,56	2,16
Vom Ausgangswert bis Woche 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
<b>Veränderung der Häufigkeit von vollständigen spontanen Darmentleerungen pro Woche (LS-Mittelwert)</b>				
Vom Ausgangswert bis zu den letzten 2 Behandlungswochen**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>Veränderung der Häufigkeit von spontanen Stuhlgängen ohne Pressen beim Stuhlgang pro Woche (LS-Mittelwert)</b>				
Vom Ausgangswert bis zu den letzten 2 Behandlungswochen***	1,46	0,73	1,85	1,10

KI=Konfidenzintervall

\*Statistisch signifikant: p-Werte auf der Grundlage des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

\*\* p<0,0001

\*\*\*p=0,0003 für Studie V9231 und p=0,0011 für Studie V9232.

Bei Studie V9235 wurde die Wirksamkeit von Naldemedine vs. Placebo nach der Stuhlgangshäufigkeit als sekundäre Endpunkte bewertet. wie es in Tabelle 4 gezeigt ist.

**Tabelle 4. Veränderung der Stuhlgangshäufigkeit pro Woche gegenüber dem Ausgangswert bis zu jedem Besuchstermin (LS-Mittelwert) für das ITT-Kollektiv von Studie V9235**

	Naldemedine (N=621)	Placebo (N=620)
Mittlere Stuhlgangshäufigkeit bei Ausgangswert	2,02	2,02
Veränderung der Stuhlgangshäufigkeit pro Woche		
Woche 12*	3,70	2,42
Woche 24*	3,77	2,77
Woche 36*	3,88	2,88
Woche 52*	3,92	2,92

\*Nominal p<0,0001.

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde auch in Subgruppen untersucht, und zwar bei Patienten, die nur mangelhaft auf Laxantien ansprachen (LIR-Subgruppe; LIR - Laxative Inadequate Responders), und in einer Nicht-LIR-Subgruppe.

In Studie V9231 und V9232 wurden Patienten als LIR eingestuft, die auf der Grundlage von Aufzeichnungen über Begleitmedikationen vor Eintritt in die Studie eine Behandlung mit Laxantien erhielten und die Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Untersuchung absetzten und nach eigenen Angaben an Opioid-induzierter Obstipation litten.

Ferner wurden Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Untersuchung keine Laxantien erhielten und zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung oder danach nur mit einem Notfall-Laxativum behandelt wurden, als Nicht-LIR betrachtet. Die Anzahl der Patienten in den LIR- und Nicht-LIR-Subgruppen betrug 629 (Naldemedine: 317 und Placebo: 312) bzw. 451 (Naldemedine: 223 und Placebo: 228) in den gepoolten Studien V9231 und V9232. Alle Studienteilnehmer hatten vor Eintritt in die Studie V9231 oder V9232 zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation zu irgendeinem Zeitpunkt bereits einmal Laxantien eingenommen.

In der LIR-Subgruppe wurde ein größerer Anteil von Respondern unter Naldemedine festgestellt (46,4 %) als unter Placebo (30,2 %), und der Unterschied zwischen den Gruppen (16,2 %) war statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

In der Nicht-LIR-Subgruppe wurde ein größerer Anteil von Respondern unter Naldemedine beobachtet (54,3 %) als unter Placebo (38,9 %), was sich mit den Ergebnissen der LIR-Subgruppe deckt, und der Unterschied zwischen den Gruppen (15,6 %) war statistisch signifikant ( $p = 0,0009$ ).

Bei Studie V9235 zeigten die Daten für die Langzeitwirksamkeit, die definiert war als die Veränderung der Stuhlgangshäufigkeit in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert und als sekundärer Endpunkt bewertet wurde, dass die Studienteilnehmer in der Naldemedine-Gruppe Verbesserungen der Stuhlgangshäufigkeit im Vergleich zu den Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe erreichten, und zwar sowohl in der LIR-Subgruppe (3,10 vs. 1,90;  $p = 0,0210$ ) als auch in der Nicht-LIR-Subgruppe (4,26 vs. 3,39;  $p = 0,1349$ ).

#### *Klinische Studien an Krebs-Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naldemedine wurde auch in 2 randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten klinischen Studien (V9222 und V9236) an Krebs-Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation untersucht.

Die Patienten mussten vor der Screening-Untersuchung  $\geq 14$  Tage mit Opioiden in einer stabilen Dosis behandelt worden sein. Die Studien umfassten einen 2-wöchigen Screening-Zeitraum, einen 2-wöchigen Behandlungszeitraum und einen 4-wöchigen Nachbeobachtungszeitraum. Bei Patienten, die beim Screening-Besuch eine Laxantien-Therapie erhielten, muss diese Therapie bis zum Ende des Behandlungszeitraums in einer stabilen Dosis fortgesetzt werden. Die Patienten durften je nach Bedarf Notfall-Laxantien anwenden, unabhängig von ihrer stabilen Laxantien-Behandlung bei Ausgangswernerhebung (außer innerhalb von 24 Stunden nach dem Beginn des Behandlungszeitraums).

In den Studien V9222 und V9236 wurde eine Opioid-induzierte Obstipation durch eine 2-wöchige Einleitungsphase bestätigt und war definiert als  $\leq 5$  spontane Stuhlgänge in den 14 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Randomisierung und  $\geq 1$  der folgenden Darmsymptome bei  $\geq 25$  % aller Stuhlgänge, unabhängig von der Anwendung von Notfall-Laxantien: Pressen beim Stuhlgang, Gefühl der unvollständigen Darmentleerung, harter Stuhl oder kleine Stuhlbrocken.

In Studie V9222 und V9236 betrug das Durchschnittsalter der Patienten 64,3 Jahre; 51,8 % waren 65 Jahre oder älter; 39,4 % waren Frauen und 97,1 % waren Japaner.

Krebs-Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation wurden 2 Wochen lang mit 200  $\mu\text{g}$  Naldemedine oder Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt von Studie V9236 und der sekundäre Endpunkt von

Studie V9222, ohne Anpassung im Hinblick auf Multiplizität, war der Anteil von Respondern mit spontanen Stuhlgängen während des 2-wöchigen Behandlungszeitraums. Ein Responder war definiert als ein Patient mit  $\geq 3$  spontanen Stuhlgängen pro Woche und einer Zunahme von  $\geq 1$  spontanen Stuhlgang pro Woche während des 2-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber der Ausgangslage.

**Tabelle 5. Anteil von SBM-Respondern unter Krebs-Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation während des 2-wöchigen Behandlungszeitraums (Studie V9222 und V9236)**

	V9222			V9236		
	Naldemedine (N=58)	Placebo (N=56)	Behandlungsunterschied [95 % KI]	Naldemedine (N=97)	Placebo (N=96)	Behandlungsunterschied [95 % KI]
Ansprechende Patienten, 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-Wert*			< 0,0001			< 0,0001

\* Statistisch signifikant: p-Werte auf Basis des Chi-Quadrat-Tests.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rizmoic eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Naldemedine erreicht nach Resorption im Nüchternzustand nach einer Zeitdauer von ca. 0,75 Stunden seine Spitzenkonzentration im Plasma. Die absolute Bioverfügbarkeit von Naldemedine wurde nicht bestimmt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Naldemedine wird auf 20 % bis 56 % geschätzt.

Nahrung hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die Spitzenkonzentration im Plasma war um 35 % reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma verlängerte sich von 0,75 Stunden im Nüchternzustand auf 2,5 Stunden nach Nahrungsaufnahme, während für die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach Nahrungsaufnahme kein signifikanter Unterschied bestand. Aufgrund dieser Daten ist die Einnahme von Naldemedine zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten möglich (siehe Abschnitt 4.2).

### Verteilung

Naldemedine wird in hohem Maße an Serumproteine gebunden, vorwiegend an humanes Serumalbumin und in einem geringeren Maße an saures  $\alpha$ 1-Glykoprotein und  $\gamma$ -Globulin, und erreicht beim Menschen eine mittlere Proteinbindungsrate von 93,2 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 155 Liter.

### Biotransformation

Naldemedine wird in erster Linie von CYP3A zu Nornaldemedine metabolisiert, wobei UGT1A3 mit der Bildung von Naldemedine 3-G einen geringfügigen Beitrag leistet.

Nach oraler Gabe von [<sup>14</sup>C]-markiertem Naldemedine war Nornaldemedine der Hauptmetabolit im Plasma, mit einer relativen Exposition von 9 bis 13 % im Vergleich zu Naldemedine. Naldemedine 3-G war ein Nebenmetabolit im Plasma, mit einer relativen Exposition von weniger als 3 % im Vergleich zu Naldemedine.

Naldemedine unterliegt auch einer Spaltung im Gastrointestinaltrakt, die zur Bildung von Benzamidin und Naldemedine-Carbonsäure führt.

In *In-vitro*-Studien bewirkte Naldemedine in klinisch relevanten Konzentrationen keine Hemmung der maßgeblichen CYP-Enzyme (darunter die Isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A oder CYP4A11) und ist kein Inhibitor der Transporter OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K oder BSEP. Naldemedine verursachte keine signifikante Induktion der Isoenzyme CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Es wird deshalb nicht damit gerechnet, dass die Behandlung mit Naldemedine zu einer Veränderung der Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln führt, die Substrate dieser Enzyme und Transporter sind. *In-vitro*-Daten haben auch gezeigt, dass Naldemedine kein direkter Inhibitor der Transporter OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OAT3 ist.

#### Elimination

Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit von Naldemedine beträgt ungefähr 11 Stunden und die scheinbare Gesamtclearance (CL/F) von Naldemedine liegt bei 8,4 l/h. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Naldemedine wurden 57,3 % bzw. 34,8 % der Dosis als [Oxadiazol-<sup>14</sup>C]-Naldemedine im Urin bzw. in den Fäzes ausgeschieden und 20,4 % bzw. 64,3 % der Dosis als [Carbonyl-<sup>14</sup>C]-Naldemedine im Urin bzw. in den Fäzes. Ungefähr 20 % der Naldemedine-Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Spitzenkonzentration im Plasma und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve stiegen in fast dosisproportionaler Weise innerhalb des Dosisbereichs von 0,1 bis 100 mg an. Nach Gabe von Mehrfachdosen bei einmal täglicher Anwendung im Nüchternzustand über eine Zeitdauer von 10 Tagen war eine leichte Akkumulation (1- bis 1,3-fach) bei der Spitzenkonzentration im Plasma und der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve zu beobachten.

#### Pharmakokinetik in Subpopulationen

##### *Alter, Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit*

Eine populationspharmakokinetische Analyse von klinischen Studien mit Naldemedine stellte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss von Alter, Geschlecht, Körpergewicht oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Naldemedine fest.

Die Pharmakokinetik von Naldemedine bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Pharmakokinetik von Naldemedine nach Gabe einer Einzeldosis von 200 µg Naldemedine wurde bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht und mit der von gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion verglichen.

Die Pharmakokinetik von Naldemedine bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war mit der von gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion vergleichbar.

Die Plasmakonzentrationen von Naldemedine bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz waren ähnlich, wenn Naldemedine vor oder nach der Hämodialyse gegeben wurde, was darauf hindeutet, dass Naldemedine durch eine Hämodialyse nicht aus dem Blut entfernt wurde.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Der Einfluss einer Leberfunktionsbeeinträchtigung auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 200 µg Naldemedine wurde bei Patienten mit einer als leicht (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwer (Child-Pugh-Klasse B) eingestuften Leberfunktionsbeeinträchtigung untersucht und mit der von gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Die Pharmakokinetik von Naldemedine bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung und gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion war vergleichbar. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Naldemedine wurde nicht untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur embryofetalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In der Studie zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung an der Ratte wurde unter einer Dosis von 10 mg/kg/Tag und höher eine Verlängerung der Diöstrusphase beobachtet, die jedoch unter 1 mg/kg/Tag (der 12-fachen Exposition [AUC<sub>0-24h</sub>] des Menschen nach einer oralen Dosis von 200 µg) nicht festgestellt wurde. Die Wirkung auf den Östruszyklus wird in der vorgeschlagenen therapeutischen Dosis nicht als klinisch relevant angesehen. Nach Dosen von bis zu 1.000 mg/kg/Tag (dem über 16.000-Fachen der Exposition [AUC<sub>0-24h</sub>] des Menschen nach einer oralen Dosis von 200 µg) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistung von männlichen oder weiblichen Tieren beobachtet.

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten starb ein Muttertier unter 1.000 mg/kg/Tag bei der Geburt. Unter Dosen von 30 und 1.000 mg/kg/Tag wurde mangelndes Säugen, eine Suppression der Gewichtszunahme sowie eine Abnahme der Futteraufnahme festgestellt. Bei den Nachkommen wurden unter Dosen von 30 und 1.000 mg/kg/Tag Abnahmen des Lebensfähigkeitsindex an Tag 4 nach der Geburt beobachtet, sowie niedriges Körpergewicht und verzögerte Ohrmuschelentfaltung unter 1.000 mg/kg/Tag. Unter Dosen von 1 mg/kg/Tag (dem 12-fachen der Exposition [AUC<sub>0-24h</sub>] des Menschen nach einer oralen Dosis von 200 µg) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung beobachtet.

Bei trächtigen Ratten wurde ein Übertritt von Radioaktivität von [Carbonyl-<sup>14</sup>C]-Naldemedine in die Plazenta beobachtet. Radioaktivität von [Carbonyl-<sup>14</sup>C]-Naldemedine wurde in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden.

In Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten war die Exposition bei juvenilen Tieren (10. postnataler Tag [PND]) unter den gleichen Dosierungen im Vergleich zu erwachsenen Tieren erhöht (um das 2,3- bis 7,4-Fache). Bei weiblichen Ratten wurden unter allen getesteten Dosen zusätzlich zu den bereits bei erwachsenen Tieren beobachteten Befunden wie unregelmäßigen Östruszyklen, Brustdrüsenhyperplasie und Muzifizierung des Vaginalepithels neuartige histopathologische Befunde in den Eierstöcken (tertiäre Follikel/Lutealzysten) festgestellt (die niedrigste untersuchte Dosis entsprach einer Expositionsspanne von 6 oder mehr, je nach dem Alter der Jungtiere). Eine um drei Tage früher eintretende Öffnung der Vagina, die auf einen frühen Beginn der sexuellen Reife hindeutet, wurde ebenfalls beobachtet, aber nur nach hoher Exposition, die als ausreichend weit über der maximalen Exposition des Menschen bei einer oralen Dosis von 200 Mikrogramm angesehen wird.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mannitol

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung mit 7 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen mit 7, 28 oder 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043GR Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1291/001

EU/1/18/1291/002

EU/1/18/1291/003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) bv  
Appelhof 13  
NL-8465 RX Oudehaske  
8465 RX Oudehaske  
Niederlande

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) bv  
Neptunus 12  
NL-8448 CN Heerenveen  
8448 CN Heerenveen  
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rizmoic 200 Mikrogramm Filmtabletten

Naldemedine

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 µg Naldemedine (als Tosilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten

28 Filmtabletten

84 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043GR Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1291/001 7 Filmtabletten  
EU/1/18/1291/002 28 Filmtabletten  
EU/1/18/1291/003 84 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rizmoic

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rizmoic 200 Mikrogramm Filmtabletten

Naldemedine

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Shionogi

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Rizmoic 200 Mikrogramm Filmtabletten Naldemedine

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rizmoic und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rizmoic beachten?
3. Wie ist Rizmoic einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rizmoic aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Rizmoic und wofür wird es angewendet?

Rizmoic enthält den Wirkstoff Naldemedine.

Dieses Arzneimittel wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Verstopfung (Obstipation), die durch Schmerzmittel, sogenannte Opioide, (z. B. Morphin, Oxycodon, Fentanyl, Tramadol, Codein, Hydromorphon, Methadon) verursacht wird.

Ihr opioidhaltiges Schmerzmittel kann folgende Symptome hervorrufen:

- Abnahme der Stuhlhäufigkeit
- harte Stühle
- Bauchschmerzen
- Schmerzen im Enddarm beim Herauspressen von hartem Stuhl
- Gefühl der unvollständigen Entleerung des Enddarms nach dem Stuhlgang

Rizmoic kann bei Patienten angewendet werden, die ein opioidhaltiges Arzneimittel zur Behandlung krebserkrankter Schmerzen oder chronischer nicht-krebserkrankter Schmerzen anwenden, nachdem sie zuvor mit einem Abführmittel behandelt wurden.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rizmoic beachten?

### **Rizmoic darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Naldemedine oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn ein Darmverschluss oder eine Darmperforation vorliegt oder wenn ein hohes Risiko für einen Darmverschluss besteht, da ein Darmverschluss zur Perforation der Darmwand (Darmdurchbruch) führen kann.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel **nicht** ein, wenn eine der oben genannten Situationen auf Sie zutrifft. Wenn Sie unsicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rizmoic einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, **bevor** Sie Rizmoic **einnehmen**:

- wenn Sie an einer Krankheit leiden, bei der die Darmwand betroffen ist, wie z. B.:
  - ein Magengeschwür;
  - ein vergrößerter Dickdarm, wie es beim Ogilvie-Syndrom der Fall ist;
  - Divertikulitis (eine Krankheit, bei der es zu einer Darmentzündung kommt);
  - eine Krebserkrankung des Darmes oder Bauchfells. Das Bauchfell ist die Haut, die die Bauchhöhle auskleidet.
  - eine Erkrankung, die mit einer schweren Entzündung des Verdauungstrakts einhergeht, wie z. B. Morbus Crohn.
- wenn Sie einen Krebstumor im Gehirn oder Zentralnervensystem haben, oder an multipler Sklerose oder an der Alzheimer-Krankheit leiden. Wenn Sie eine der genannten Krankheiten haben und ein Opioidzugssymptome entwickeln (siehe Abschnitt 4) oder wenn Ihr Opioid-Schmerzmittel keine ausreichende Schmerzlinderung mehr bewirkt, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- wenn Sie innerhalb der letzten 3 Monate einen Herzinfarkt hatten oder wenn Sie andere schwere Herzprobleme haben, die mit täglichen Symptomen verbunden sind.
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben, wie z. B. eine alkoholbedingte Lebererkrankung, eine Virusinfektion der Leber oder eine beeinträchtigte Leberfunktion.
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel, wie z. B. Itraconazol, zur Behandlung von Pilzinfektionen einnehmen bzw. anwenden oder ein Antibiotikum namens Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen. Siehe „Einnahme von Rizmoic zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rizmoic einnehmen, wenn einer der oben genannten Fälle auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker, **während** Sie Rizmoic **einnehmen**:

- wenn Sie **schwere, anhaltende oder sich verschlimmernde Bauchschmerzen** entwickeln, da dies ein Symptom für die Entstehung eines Lochs in der Darmwand sein kann. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt und beenden Sie die Einnahme von Rizmoic.
- wenn Sie an **Symptomen eines Opioidzugssyndroms** leiden (siehe Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?), das innerhalb von Minuten bis mehreren Tagen nach der Einnahme eines Arzneimittels wie Rizmoic auftreten kann. Beenden Sie die Einnahme von Rizmoic und wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Opioidzugssymptome entwickeln.
- wenn Sie an **schwerem Durchfall oder Bauchschmerzen** leiden, wenden Sie sich an Ihren Arzt, damit er Sie überwachen kann und bei Bedarf eine Rehydratationsbehandlung (zur Vorbeugung einer Austrocknung des Körpers) bei Ihnen durchführen und Ihnen andere angemessene Arzneimittel geben kann.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel ist nicht für Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren bestimmt, weil die Wirkungen des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen nicht bekannt sind.

### **Einnahme von Rizmoic zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Rifampicin, Clarithromycin oder Telithromycin (Antibiotika)
- Itraconazol oder Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Ritonavir, Indinavir oder Saquinavir (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Rizmoic kann die Wirkung von Naldemedine beeinflussen oder dessen Nebenwirkungen erhöhen.

### **Anwendung von Rizmoic zusammen mit Getränken**

Während der Einnahme von Rizmoic sollten Sie keine großen Mengen Grapefruitsaft trinken.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Die Wirkungen dieses Arzneimittels auf Schwangere sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind, wird Ihr Arzt Sie beraten, ob Sie Rizmoic anwenden dürfen.

Sie dürfen während der Behandlung mit Rizmoic nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob Naldemedine in die Muttermilch übertritt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie bereits stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Rizmoic hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Rizmoic enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Rizmoic einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die empfohlene Dosis ist eine 200 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ )-Tablette einmal täglich.
- Rizmoic kann mit oder ohne Abführmittel eingenommen werden.
- Rizmoic kann zu jeder beliebigen Tageszeit mit einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden. Wenn Sie mit der Einnahme des Arzneimittels begonnen haben, nehmen Sie das Arzneimittel jeden Tag zu etwa der gleichen Uhrzeit ein.
- Es besteht keine Notwendigkeit zur Änderung der Dosis Ihres opioidhaltigen Arzneimittels, bevor Sie die Behandlung mit Rizmoic beginnen.

### **Wenn Sie die Einnahme Ihres opioidhaltigen Arzneimittels abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme Ihres Opioid-Schmerzmittels beenden, müssen Sie auch die Einnahme von Rizmoic beenden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Rizmoic eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Rizmoic eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf. Sie werden bezüglich des Auftretens von Opioidentzugssymptomen überwacht (siehe Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, und Abschnitt 4.).

### **Wenn Sie die Einnahme von Rizmoic vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette Rizmoic vergessen haben, holen Sie die Einnahme nach, sobald Sie daran denken.

Wenn es bis zu Ihrer nächsten Dosis weniger als 12 Stunden sind, lassen Sie die versäumte Dosis aus und warten Sie bis es Zeit für die Einnahme Ihrer nächsten Tablette ist.

Nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Rizmoic abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme von Rizmoic abbrechen, während Sie Ihr opioidhaltiges Arzneimittel weiter einnehmen, kann die Verstopfung wieder zurückkehren. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Einnahme von Rizmoic abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Beenden Sie die Einnahme von Rizmoic und wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine Kombination aus 3 oder mehr der folgenden Opioidentzugssymptome am gleichen Tag bei sich feststellen:**

- Depressivität
- Übelkeit oder Erbrechen
- Muskelschmerzen
- Tränende Augen oder laufende Nase
- Erweiterte Pupillen
- Gänsehaut
- Schwitzen
- Durchfall
- Gähnen
- Fieber
- Schlaflosigkeit

Folgende Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Wenn Sie mit einem Opioid-Schmerzmittel zur Behandlung von chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen behandelt werden.

**Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):**

- Wenn es bei Ihnen zu einer schwerwiegenden allergischen Reaktion kommt, beenden Sie die Einnahme von Rizmoic und suchen Sie umgehend einen Arzt auf oder begeben Sie sich sofort in ein Krankenhaus. Schwerwiegende allergische Reaktionen sind u.a.: Anschwellen von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen oder Rachen mit daraus möglicherweise resultierenden Schluck- oder Atembeschwerden, ferner Hautjucken und Nesselausschlag.

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen

Wenn Sie mit einem Opioid-Schmerzmittel wegen Krebs behandelt werden.

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Durchfall

**Häufig:**

- Bauchschmerzen

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Rizmoic aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Blister nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um die Tabletten vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen****Was Rizmoic enthält**

- Jede Tablette enthält 200 µg Naldemedine (als Tosilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: Mannitol, Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 unter „Rizmoic enthält Natrium“) und Magnesiumstearat.  
Filmüberzug: Hypromellose, Talkum und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

**Wie Rizmoic aussieht und Inhalt der Packung**

Rizmoic ist eine runde gelbe Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 6,5 mm, der Aufprägung „222“ und dem Shionogi-Logo auf der einen und „0,2“ auf der anderen Seite.

Dieses Arzneimittel wird in Aluminium-Blisterpackungen mit jeweils 7 oder 14 Tabletten angeboten. Packungsgrößen mit 7, 28 oder 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043GR Amsterdam  
Niederlande

**Hersteller**

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.,  
Neptunus 12,  
Heerenveen,  
8448CN,  
Niederlande

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.,  
Appelhof 13,  
Oudehaske,  
8465RX,  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, FR, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK**

Shionogi B.V.

Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Tηλ:

+31 (0) 20 703 8327

contact@shionogi.eu

**DE**

Shionogi GmbH

Tel: +49 (0)89 2109 3049

kontakt@shionogi.eu

**ES**

Shionogi SLU

Tel.: +34 911 239 258

contacta@shionogi.eu

**IT**

Shionogi Srl

Tel.: +39 06 94 805 118

contattaci@shionogi.eu

**UK**

Shionogi Limited

Tel: +44 (0)20 3053 4190

contact@shionogi.eu

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.