

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rizmoic 200 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 µg Naldemedin (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, *opiod-induced constipation*) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Naldemedin 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 Naldemedin-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 Naldemedin-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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naldemedin 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

Nach der Markteinführung wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Naldemedin Fälle von gastrointestinaler Perforation, darunter auch einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8), bei denen bereits ein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale (GI) Perforation (wie z. B. Divertikelerkrankung und maligne Grunderkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder Bauchfellmetastasen) bestand.

Naldemedin darf nicht bei Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler Obstruktion oder bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende Obstruktionen angewendet werden, weil die Möglichkeit einer gastrointestinalen Perforation besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht bei der Anwendung von Naldemedin ist angezeigt bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einer strukturellen Schädigung der Wand des Gastrointestinaltrakts führen könnten (wie z. B. peptische Ulkuskrankheit, Ogilvie-Syndrom, maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Morbus Crohn). Bei jedem Patienten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin 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 Naldemedin 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).

Opioidzugssyndrom

Ein Opioidzugssyndrom 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 Opioidzugssyndrom entwickelt sich in der Regel innerhalb von Minuten bis mehreren Tagen nach Anwendung eines Opioid-Antagonisten. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens eines Opioidzugs ist Vorsicht geboten. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung mit Naldemedin abzusetzen und sich an Ihren Arzt zu wenden, wenn es zum Opioidzug kommt. Im Rahmen des klinischen Studienprogramms mit Naldemedin sind Fälle von möglichem Opioidzugssyndrom 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 Opioidzug oder eine verminderte analgetische Wirkung haben. Bei diesen Patienten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin insgesamt berücksichtigt und eine engmaschige Überwachung auf Opioidzugssymptome durchgeführt werden.

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Im Rahmen des klinischen Studienprogramms wurde Naldemedin 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 Naldemedin durchgeführte QTc-Studie ergab keine Hinweise auf eine Verlängerung des QT-Intervalls. Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen waren von dem klinischen Studienprogramm zu Naldemedin nicht ausgeschlossen. Die am häufigsten angegebenen Risikofaktoren waren ein BMI ≥ 30 kg/m² sowie eine Vorgeschichte mit Hypertonie und/oder Dyslipidämie.

Schwer eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund der begrenzten therapeutischen Erfahrung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion sollten diese Patienten klinisch überwacht werden, wenn bei ihnen eine Naldemedin-Therapie begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Schwer eingeschränkte Leberfunktion

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

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 μ -Opioidrezeptor-Partialagonisten (z. B. Buprenorphin) verursachten Verstopfung behandelt werden. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

Rizmoic 200 Mikrogramm Filmtabletten

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren

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

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

Natrium

Rizmoic enthält 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 Naldemedin

Naldemedin 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 Naldemedin-Exposition um das 2,9-Fache, die zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedin 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 Naldemedin erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Naldemedin 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 Naldemedin 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 Naldemedin 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 Naldemedin erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Naldemedin 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 Naldemedin 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 Naldemedin während der Schwangerschaft kann aufgrund der noch nicht ausgereiften Blut-Hirn-Schranke des Feten einen Opioidentzug beim Fetus hervorrufen.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naldemedin/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Verfügbare Daten von Ratten haben gezeigt, dass Naldemedin in die Milch der Muttermiere ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Naldemedin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zur Wirkung von Naldemedin auf die Fertilität vor. Für Naldemedin 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

Naldemedin 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 krebbsbedingten 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 Naldemedin-Behandlung zurück. Bei Patienten mit chronischen, nicht krebbsbedingten 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 Naldemedin 200 µg-Tabletten bei Patienten mit chronischen, nicht krebbsbedingten 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 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.

Siehe Tabellen 1 und 2 auf Seite 3

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 krebbsbedingten Schmerzen und OIC auf, die Naldemedin 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 Naldemedin einnahmen, im Vergleich zu 0 % (0/152) der Patienten unter Placebo. Die Symptome umfassten unter anderem Hyperhidrose, Schüttelfrost, verstärkte Tränensekretion, Hitzewallung/Hitzgefühl, 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 krebbsbedingten

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

Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit ^a	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Abdominalschmerz ^b Übelkeit Erbrechen			Gastrointestinale Perforation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Opioidentzugssyndrom		

- ^a Ein schwerwiegender Fall einer Überempfindlichkeitsreaktion wurde in klinischen Studien mit Naldemedin beobachtet. Der Patient erholte sich nach Ausscheiden aus der Studie.
^b 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

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Abdominalschmerz ^a		Gastrointestinale Perforation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Opioidentzugssyndrom	

- ^a Bevorzugte MedDRA-Begriffe: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch und abdominale Beschwerden.

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 Naldemedin 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Gesunde freiwillige Probanden

In klinischen Studien wurden gesunde freiwillige Probanden mit einer Einzeldosis Naldemedin 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 Naldemedin (0,01 mg bis 3 mg) und mehreren Dosen von 0,4 mg/Tag behandelt. Ein Patient, der eine Einzeldosis Naldemedin von 1 mg einnahm, zeigte ein schweres Opioidentzugssyndrom 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 Naldemedin. Naldemedin 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

Naldemedin antagonisiert die Opioid-Bindung an den µ-, δ- und κ-Opioidrezeptoren. Es wirkt als peripherer µ-Opioidrezeptor-Antagonist in Geweben wie dem Gastrointestinaltrakt und vermindert dadurch die obstipierenden Wirkungen von Opioiden ohne die ZNS-vermittelten Opioideffekte aufzuheben.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Naldemedin 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 Naldemedin wurde in zwei identischen, 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Prüfungen (Studie V9231 und V9232) ausgewertet, in denen Naldemedin ohne Laxantien angewendet wurde, sowie in einer dritten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie über 52 Wochen (Studie V9235), in der Naldemedin 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 ≥ 30 mg/Tag seit mindestens 4 Wochen vor Einschluss in die Studie behandelt wurden und nach eigenen Angaben an OIC litten.

Rizmoic 200 Mikrogramm Filmtabletten

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 vorausgehenden 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 Naldemedin 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: ≥ 3 spontane Stuhlgänge pro Woche und eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 1 spontanen Stuhlgang pro Woche in mindestens 9 von 12 Studienwochen und in 3 der letzten 4 Wochen („SBM-Responder“). Der primäre Wirksamkeitsempfindpunkt 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 Naldemedin-Behandlung im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 3).

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

Siehe Tabelle 3

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

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 (Naldemedin: 317 und Placebo: 312) bzw. 451 (Naldemedin: 223 und Placebo: 228) in den gepoolten Studien V9231 und V9232. Alle Studienteilnehmer hatten vor Eintritt in die Studie V9231 oder

Tabelle 3. Klinische Ergebnisse von Studie V9231 und V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedin (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedin (N = 276)	Placebo (N = 274)
Anteil von SBM-Respondern	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*)	
Veränderung der Häufigkeit von spontanen Stuhlgängen pro Woche (LS-Mittelwert)				
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
Veränderung der Häufigkeit von vollständigen spontanen Darmentleerungen pro Woche (LS-Mittelwert)				
Vom Ausgangswert bis zu den letzten 2 Behandlungswochen**	2,58	1,57	2,77	1,62
Veränderung der Häufigkeit von spontanen Stuhlgängen ohne Pressen beim Stuhlgang pro Woche (LS-Mittelwert)				
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.

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

	Naldemedin (N = 621)	Placebo (N = 620)
Mittlere Stuhlgangshäufigkeit bei Ausgangswerthebung	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.

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 Naldemedin 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 Naldemedin 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 Naldemedin-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 Naldemedin 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 ≥ 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 Ausgangswerthebung (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 ≤ 5 spontane Stuhlgänge in den 14 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Randomisierung und ≥ 1 der folgenden Darmsymptome bei ≥ 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 µg Naldemedin 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 ≥ 3 spontanen Stuhlgängen pro Woche und einer Zunahme von ≥ 1 spontanen Stuhlgang pro Woche während des 2-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber der Ausgangslage.

Siehe Tabelle 5

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

Naldemedin erreicht nach Resorption im Nüchternzustand nach einer Zeitdauer von ca. 0,75 Stunden seine Spitzenkonzentration im Plasma. Die absolute Bioverfügbarkeit von Naldemedin wurde nicht bestimmt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Naldemedin 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 Naldemedin zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten möglich (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Naldemedin wird in hohem Maße an Serumproteine gebunden, vorwiegend an humanes Serumalbumin und in einem geringeren Maße an saures α1-Glykoprotein und γ-Globulin, und erreicht beim Menschen eine mittlere Proteinbindungsrate von 93,2 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 155 Liter.

Biotransformation

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

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

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

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

	V9222			V9236		
	Naldemedin (N = 58)	Placebo (N = 56)	Behandlungsunterschied [95 % KI]	Naldemedin (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.

In *In-vitro*-Studien bewirkte Naldemedin 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 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K oder BSEP. Naldemedin verursachte keine signifikante Induktion der Isoenzyme CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Es wird deshalb nicht damit gerechnet, dass die Behandlung mit Naldemedin zu einer Veränderung der Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln führt, die Substrate dieser Enzyme und Transporter sind.

Elimination

Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit von Naldemedin beträgt ungefähr 11 Stunden und die scheinbare Gesamclearance (CL/F) von Naldemedin liegt bei 8,4 l/h. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Naldemedin wurden 57,3 % bzw. 34,8 % der Dosis als [Oxadiazol-¹⁴C]-Naldemedin im Urin bzw. in den Fäzes ausgeschieden und 20,4 % bzw. 64,3 % der Dosis als [Carbonyl-¹⁴C]-Naldemedin im Urin bzw. in den Fäzes. Ungefähr 20 % der Naldemedin-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 Naldemedin stellte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss von Alter, Geschlecht, Körpergewicht oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Naldemedin fest.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Naldemedin nach Gabe einer Einzeldosis von 200 µg Naldemedin 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 Naldemedin 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 Naldemedin bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz waren ähnlich, wenn Naldemedin vor oder nach der Hämodialyse gegeben wurde, was darauf hindeutet, dass Naldemedin durch eine Hämodialyse nicht aus dem Blut entfernt wurde.

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Einfluss einer Leberfunktionsbeeinträchtigung auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 200 µg Naldemedin 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 Naldemedin 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 Naldemedin 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_{0-24 h}] 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_{0-24 h}] 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_{0-24 h}] 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-¹⁴C]-Naldemedin in die Plazenta beobachtet. Radioaktivität von [Carbonyl-¹⁴C]-Naldemedin wurde in

die Milch von lactierenden 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 × H₂O (E 172)

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-Bliesterpackung mit 7, 10 oder 14 Filmtabletten. Packungsgrößen mit 7, 10, 28, 30, 84 oder 100 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.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1291/001
EU/1/18/1291/002
EU/1/18/1291/003
EU/1/18/1291/004
EU/1/18/1291/005
EU/1/18/1291/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Februar 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

13. ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung mit 10 Filmtabletten
Packungsgrößen mit 10, 30 oder 100 Filmtabletten

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

