

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rizmoic 200 mikrogramów tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki zawiera 200 mikrogramów naldemedyny (w postaci tosylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletki).

Okrągła, żółta tabletki o średnicy około 6,5 mm z wytłoczonym napisem „222” oraz logiem firmy Shionogi na jednej stronie oraz napisem „0,2” na drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Rizmoic jest wskazany do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka naldemedyny to 200 mikrogramów (jedna tabletki) raz na dobę.

Produkt leczniczy Rizmoic może być stosowany w skojarzeniu ze środkami przeczyszczającymi lub bez nich. Może on zostać przyjęty o dowolnej porze dnia, jednak zaleca się przyjmowanie go każdego dnia o tej samej porze.

Nie jest konieczna zmiana schematu podawania leków przeciwbólowych przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rizmoic.

Konieczne jest przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Rizmoic, jeżeli przerwane zostanie podawanie opioidowych produktów leczniczych o działaniu przeciwbólowym.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, ze względu na ograniczone doświadczenie z leczeniem pacjentów należących do tej grupy wiekowej.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Należy prowadzić obserwację kliniczną przy rozpoczynaniu leczenia naldemedyną u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ze względu na ograniczone doświadczenie z leczeniem pacjentów należących do tej grupy.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### *Opioidowe produkty lecznicze o działaniu przeciwbólowym*

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów leczonych opioidowymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwbólowym w dobowej dawce przekraczającej dawkę równoważną 400 mg morfiny jest ograniczone. Brak doświadczenia w leczeniu pacjentów w kierunku zaparć wywołanych stosowaniem częściowych agonistów receptora opioidowego *mu* (np. buprenorfina).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności naldemedyny u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Rizmoic powinien być przyjmowany raz na dobę, w czasie posiłku lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z rozpoznaną lub podejrzaną niedrożnością lub perforacją przewodu pokarmowego lub pacjenci, u których występuje podwyższone ryzyko wystąpienia nawrotu niedrożności, ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Perforacja przewodu pokarmowego

Podczas stosowania produktu leczniczego, po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, w tym prowadzące do zgonu, gdy naldemedyna była stosowana u pacjentów narażonych na podwyższone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. choroba uchyłkowa i nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego lub przerzuty do otrzewnej).

Nie należy stosować naldemedyny u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną niedrożnością przewodu pokarmowego bądź u pacjentów narażonych na podwyższone ryzyko nawrotowej niedrożności ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.3). W związku ze stosowaniem naldemedyny należy zachować ostrożność u pacjentów z dowolnym schorzeniem, które może prowadzić do osłabienia integralności ścian przewodu pokarmowego (np. choroba wrzodowa, zespół Ogilviego, nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, choroba Leśniowskiego-Crohna). Należy całościowo rozważyć stosunek ryzyka i korzyści u każdego pacjenta. Pacjentów należy obserwować w kierunku wystąpienia ciężkiego, uporczywego lub nasilającego się bólu brzucha. Jeśli podejrzewa się niedrożność lub perforację, należy przerwać stosowanie naldemedyny (patrz punkt 4.3).

### Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit

Przy stosowaniu produktu leczniczego Rizmoic zgłaszano działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (np. ból brzucha, wymioty i biegunka). Pacjentom należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi ciężkie, uporczywe lub nasilające się objawy. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki lub bólu brzucha pacjenta należy obserwować i poddać leczeniu poprzez nawadnianie oraz podać odpowiednie leki, jeżeli jest to konieczne (patrz punkt 4.8).

### Zespół odstawienia opioidów

Zespół odstawienia opioidów to zespół trzech lub więcej z następujących objawów przedmiotowych lub podmiotowych: nastrój dysforyczny, nudności lub wymioty, bóle mięśni, łzawienie lub katar, rozszerzenie źrenic, piloerekcja lub potliwość, biegunka, ziewanie, gorączka lub bezsenność. Zespół odstawienia opioidów zwykle rozwija się w okresie od kilku minut do kilku dni od podania antagonisty opioidów. Należy zachować ostrożność, uwzględniając możliwość wystąpienia zespołu odstawienia opioidów. Jeśli wystąpią objawy odstawienia opioidów, pacjentom należy zalecić przerwanie podawania naldemedyny i skontaktowanie się z lekarzem. W programie badań klinicznych dotyczącym naldemedyny zgłaszano możliwe przypadki wystąpienia zespołu odstawienia opioidów (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, u których dochodzi do przerwania bariery krew-mózg (np. pierwotne nowotwory mózgu, przrzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub inne stany zapalne, czynne stwardnienie rozsiane i zaawansowana choroba Alzheimera), może występować podwyższone ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia opioidów lub osłabienia działania przeciwbólowego. Należy całościowo rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem naldemedyny u tych pacjentów i należy ściśle ich obserwować w kierunku wystąpienia objawów odstawienia opioidów.

### Pacjenci z chorobami układu krążenia

W programie badań klinicznych naldemedyna nie była badana z udziałem pacjentów, u których w okresie do 3 miesięcy od momentu badania przesiewowego wystąpił zawał serca, udar lub przemijający napad niedokrwienny. Pacjentów należących do tej grupy należy poddać obserwacji klinicznej podczas stosowania produktu leczniczego Rizmoic.

Badanie dotyczące skorygowanego odstępu QT, przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników, którym podawana była naldemedyna, nie wykazało wydłużenia odstępu QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej nie zostali wykluczeni z programu badań klinicznych dotyczących naldemedyny, przy BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz nadciśnieniem i (lub) dyslipidemii w wywiadzie jako najczęściej zgłaszanych czynnikach ryzyka.

### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania naldemedyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania naldemedyny u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

### Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A

Jednoczesne stosowanie naldemedyny z silnymi inhibitorami CYP3A (np. sok grejpfrutowy, itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna i klarytromycyna) prowadzi do zwiększenia ekspozycji na naldemedynę i może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A.

Jednoczesne stosowanie naldemedyny z silnymi induktorami CYP3A (np. ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem i fenytoiną) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na naldemedynę i może zmniejszać jej skuteczność. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Nie określono wpływu jednoczesnego stosowania naldemedyny z umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz) i w związku z tym pacjentów należy monitorować (patrz punkt 4.5).

### Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych produktów leczniczych na naldemedynę

Naldemedyna jest metabolizowana głównie przez CYP3A z pewnym udziałem UGT1A3 i jest substratem glikoproteiny P (P-gp) (patrz punkt 5.2).

#### *Interakcje z inhibitorami CYP3A*

Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A, 2,9-krotnie zwiększył ekspozycję na naldemedynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, takich jak sok grejpfrutowy, itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna i klarytromycyna. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych inhibitorów CYP3A, należy obserwować pacjenta w kierunku występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A, takich jak flukonazol, może zwiększać stężenie naldemedyny w osoczu. W przypadku stosowania jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, należy obserwować pacjenta w kierunku występowania działań niepożądanych. Nie ma ryzyka wystąpienia interakcji przy jednoczesnym stosowaniu z łagodnymi inhibitorami CYP3A.

#### *Interakcje z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A*

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A, znacząco zmniejszyła ekspozycję na naldemedynę o 83%.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, takich jak ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Nie określono wpływu jednoczesnego stosowania naldemedyny z umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz) i w związku z tym pacjentów należy monitorować (patrz punkt 4.4).

#### *Interakcje z silnymi inhibitorami glikoproteiny P*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny P, takich jak cyklosporyna, może zwiększać stężenie naldemedyny w osoczu. Przy stosowaniu naldemedyny z silnymi inhibitorami glikoproteiny P, należy obserwować pacjenta w kierunku występowania działań niepożądanych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania naldemedyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie naldemedyny w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia opioidów u płodu z powodu nie w pełni wykształconej bariery krew-mózg.

Naldemedyny nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania naldemedyny.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy naldemedyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań na szczurach pokazują, że naldemedyna przenika do mleka (patrz punkt 5.3).

W dawkach terapeutycznych większość opioidów (np. morfina, meperydyna, metadon) przenika do mleka ludzkiego w minimalnych ilościach. Istnieje teoretyczna możliwość, że naldemedyna wywoła zespół odstawienia opioidów u noworodka karmionego piersią, którego matka przyjmuje agonistę receptora opioidowego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Naldemedyna nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.

#### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu naldemedyny na płodność u ludzi. Stwierdzono, że naldemedyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na płodność ani zdolność reprodukcyjną u samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Naldemedyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami były bóle brzucha (7,8%), biegunka (5,9%), nudności (3,6%) i wymioty (1,1%). Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała bez przerywania leczenia naldemedyną. U pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami odnotowano jeden poważny przypadek bólu brzucha i jeden poważny przypadek nudności.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami były biegunka (24,5%) i ból brzucha (3,9%). Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała w trakcie leczenia. U pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami odnotowano dwa poważne przypadki biegunki.

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Zgłaszane w badaniach klinicznych działania niepożądane związane ze stosowaniem tabletek naldemedyny 200 mikrogramów u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami przedstawiono w tabelach zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1. Działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami**

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość <sup>a</sup>	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha <sup>b</sup> Nudności Wymioty			Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zespół odstawienia opioidów		

<sup>a</sup>W badaniach klinicznych dotyczących naldemedyny zgłoszono jedno zdarzenie ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Pacjent wrócił do zdrowia po wyłączeniu z badania

<sup>b</sup>Preferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza lub dyskomfort w jamie brzusznej

**Tabela 2. Działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Ból brzucha <sup>a</sup>		Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zespół odstawienia opioidów	

<sup>a</sup>Preferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza lub dyskomfort w jamie brzusznej

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zespół odstawienia opioidów*

Zespół odstawienia opioidów, zdefiniowany jako co najmniej trzy działania niepożądane potencjalnie związane z odstawieniem opioidów, które miały miejsce w tym samym dniu i nie były związane wyłącznie z przewodem pokarmowym, wystąpił u 0,8% (9/1163) pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami przyjmujących naldemedynę w porównaniu do 0,2% (2/1165) pacjentów przyjmujących placebo niezależnie od leczenia podtrzymującego opioidami i 0,6% (1/155) pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami przyjmujących naldemedynę w dawce 200 mikrogramów w porównaniu do 0% (0/152) pacjentów przyjmujących placebo. Objawy obejmowały między innymi nadmierną potliwość, dreszcze, wzmożone łzawienie, uderzenia gorąca, gorączkę, kichanie, odczuwanie zimna, ból brzucha, biegunki, nudności, wymioty, ból stawów, ból mięśni i tachykardię (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami. Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała w trakcie leczenia. Częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit przy stosowaniu naldemedyny w dawce 200 mikrogramów w porównaniu do placebo wynosiła odpowiednio 3,2% i 1% u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz odpowiednio 4,5% i 0% u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## 4.9 Przedawkowanie

### Zdrowi ochotnicy

Zdrowym ochotnikom podawano w ramach badań klinicznych pojedynczą dawkę naldemedyny do 100 mg i dawki wielokrotne do 30 mg/dobę przez 10 dni. Obserwowano zależne od dawki działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, w tym bóle brzucha, biegunkę i nudności. Objawy te miały charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowały samoistnie.

### Pacjenci z zaparciami indukowanymi opioidami

W badaniach klinicznych pacjentom z zaparciami indukowanymi opioidami podawano pojedynczą dawkę naldemedyny (0,01 mg do 3 mg) i dawki wielokrotne 0,4 mg/dobę. U pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1 mg naldemedyny, wystąpił ciężki zespół odstawienia leku, obejmujący nudności i skurcze żołądka. Pacjent otrzymał esomeprazol i ondansetron z powodu nudności i chlorowoderek midazolamu z powodu skurczów żołądka. Objawy ustąpiły. W badaniach klinicznych u pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami, którzy otrzymywali dawkę 0,4 mg/dobę (dwa razy większa od zalecanej dawki) przez 4 tygodnie, częściej występowały działania niepożądane związane z żołądkiem i jelitami, takie jak biegunka i ból brzucha. Objawy te często występowały w ciągu 1 do 2 dni po pierwszym podaniu.

### Środki zaradcze

Nie ma swoistego antidotum na naldemedynę. Naldemedyna nie jest usuwana z organizmu w czasie hemodializy. W przypadku przedawkowania, pacjenci powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia potencjalnych objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu odstawienia opioidów (patrz punkt 4.4) i powinna im zostać zapewniona właściwa opieka.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w zaparciach, antagoniści receptorów opioidowych działający obwodowo, kod ATC: A06AH05.

#### Mechanizm działania

Naldemedyna jest antagonistą wiązania opioidów do receptorów *mu*-, *delta*- i *kappa*-opiodowych. Naldemedyna jest działającym obwodowo antagonistą receptorów opioidowych *mu* w tkankach, takich jak żołądek i jelita, osłabiając w związku ze swoją aktywnością wpływ opioidów na zaparcia, ale nie wpływając na efekt wywierany przez opioidy w obrębie (OUN).

Naldemedyna jest pochodną naltreksonu, do której dodano łańcuch boczny, który zwiększa masę cząsteczkową i właściwości polarne powierzchni cząsteczki, zmniejszając w ten sposób jej zdolność do przekraczania bariery krew-mózg. Oczekuje się, że przenikanie naldemedyny do OUN będzie znikome przy podawaniu w zalecanej dawce. Ponadto, naldemedyna jest substratem glikoproteiny P, która jest transporterem wypływu, co może również zmniejszać penetrację naldemedyny do OUN. W związku z powyższym oczekuje się, że naldemedyna będzie zapobiegać zaparciom indukowanym przez opioidy bez hamowania działania przeciwbólowego związanego z wpływem na OUN.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania naldemedyny określono u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami.

#### *Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność naldemedyny poddano ocenie w dwóch identycznych, 12-tygodniowych randomizowanych, podwójnie zaślepienych badaniach kontrolowanych z wykorzystaniem placebo (badania V9231 i V9232), w których naldemedynę podawano bez środków przeczyszczających oraz w trzecim, długoterminowym 52-tygodniowym, randomizowanym,

podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym z wykorzystaniem placebo (badanie V9235), w którym naldemedynę podawano ze środkami przeczyszczającymi w stałej dawce lub bez nich, u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami.

Do badania kwalifikowali się pacjenci otrzymujący stałą dawkę opioidów, odpowiadającą morfinie w dawce dobowej  $\geq 30$  mg przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania i zgłaszający zaparcia indukowane opioidami.

W badaniach V9231 i V9232 zaparcia indukowane opioidami potwierdzono w 2-tygodniowym okresie wstępnym. Objawy te zostały zdefiniowane jako nie więcej niż 4 swobodne wypróżnienia ogółem w ciągu kolejnych 14 dni i  $< 3$  swobodne wypróżnienia w danym tygodniu, jeżeli co najmniej 25% swobodnych wypróżnień jest związanych z przynajmniej jednym z poniższych warunków: (1) wyężdżanie; (2) twarde lub grudkowate stolce; (3) uczucie niepełnego wypróżnienia; (4) odczuwanie niedrożności i (lub) zablokowania odbytnicy. W badaniu V9235 zaparcia indukowane opioidami potwierdzono w 2-tygodniowym okresie wstępnym. Objawy te zostały zdefiniowane jako nie więcej niż 4 swobodne wypróżnienia ogółem w ciągu kolejnych 14 dni i  $< 3$  swobodne wypróżnienia w danym tygodniu.

Swobodne wypróżnienie zdefiniowano jako wypróżnienie występujące bez doraźnego stosowania środka przeczyszczającego w ostatnich 24 godzinach.

Pacjenci uczestniczący w badaniach V9231 i V9232 albo nie mogli stosować środków przeczyszczających, albo musieli wyrazić gotowość do zaprzestania ich stosowania w czasie badania przesiewowego. Musieli oni również wyrazić gotowość do stosowania w czasie badań przesiewowych i w okresie leczenia wyłącznie dostarczonych doraźnych środków przeczyszczających. Wszyscy uczestnicy badania przyjmowali uprzednio środki przeczyszczające w leczeniu zaparć indukowanych opioidami. W badaniu V9235, pacjenci przyjmujący stałe dawki środków przeczyszczających podczas badania przesiewowego (52,4%), mogli kontynuować leczenie według ustalonego schematu przez cały okres trwania badania. We wszystkich trzech badaniach, w okresie wstępnym i w okresie leczenia bisakodyl był stosowany jako doraźny środek przeczyszczający w przypadku, gdy u pacjentów nie występowały wypróżnienia przez 72 godziny. Jeśli po 24 godzinach od przyjęcia bisakodylu u pacjentów w dalszym ciągu nie występowały wypróżnienia, mieli oni pozwolenie na jednorazowe zastosowanie lewatywy.

Pacjenci, u których stwierdzono istotne strukturalne nieprawidłowości w obrębie przewodu pokarmowego, nie zostali włączeni do tych badań.

Łącznie 547 pacjentów w badaniu V9231, 551 pacjentów w badaniu V9232 i 1246 pacjentów w badaniu V9235 zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej naldemedynę w dawce 200 mikrogramów lub grupy otrzymującej placebo raz na dobę przez 12 tygodni w przypadku badań V9231 i V9232 lub przez 52 tygodnie w przypadku badania V9235.

Średni wiek badanych w trzech badaniach V9231, V9232 i V9235 wyniósł 53,2 lat; 14,8% było w wieku 65 lat lub starszych; 62,0% stanowiły kobiety; 80,2% było białych.

W badaniu V9231 trzy najczęściej występujące rodzaje bólu to ból pleców (62,0%), ból szyi (8,3%) i zapalenie kości i stawów (5,3%). W badaniu V9232 do tej grupy należał ból pleców (53,6%), ból (10,2%) i bóle stawów (7,8%). W badaniu V9235 trzy najczęściej występujące rodzaje bólu to ból pleców (58,0%), choroba zwyrodnieniowa stawów (9,5%) i ból szyi (8,1%).

Przed przystąpieniem do badania pacjenci stosowali dany opioid średnio przez 5 lat. Pacjenci uczestniczący w badaniach V9231, V9232 i V9235 przyjmowali różne opioidy. Średnia początkowa dawka dobowe opioidów wyrażona jako odpowiadająca jej dawka morfiny wynosiła 132,42 mg, 120,93 mg i 122,06 mg na dobę odpowiednio dla badań V9231, V9232 i V9235. W badaniach V9231, V9232 oraz V9235 średnia liczba swobodnych wypróżnień na początku badania wynosiła, odpowiednio, 1,31, 1,17 oraz 1,60.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach V9231 i V9232 był odsetek osób u których dochodziło do swobodnego wypróżnienia, co definiuje się jako:  $\geq 3$  swobodne wypróżnienia w tygodniu i zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej o  $\geq 1$  swobodne wypróżnienie na tydzień przez co najmniej 9 z 12 tygodni badania i 3 z ostatnich 4 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w badaniu V9235 była zmiana częstości wypróżniania się na tydzień od początku badania do 12., 24., 36. i 52. tygodnia.

W badaniach V9231 i V9232 stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie otrzymującej naldemedynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz Tabela 3).

W badaniach V9231 i V9232 wyznaczone zostały 4 drugorzędowne punkty końcowe (patrz tabela 3).

**Tabela 3 Wyniki kliniczne dla badań V9231 i V9232**

	V9231		V9232	
	Naldemedyna (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedyna (N = 276)	Placebo (N = 274)
<b>Odsetek pacjentów, u których doszło do swobodnego wypróżnienia</b>	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Różnica w leczeniu	13,0% (95% CI: 4,8%, 21,3%, p = 0,0020*)		18,9% (95% CI: 10,8%, 27,0%, p < 0,0001*)	
<b>Zmiana częstości swobodnego wypróżniania na tydzień (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)</b>				
Od początku badania do ostatnich 2 tygodni leczenia**	3,42	2,12	3,56	2,16
Od początku badania do 1. tygodnia**	3,48	1,36	3,86	1,69
<b>Zmiana częstości pełnego swobodnego wypróżniania na tydzień (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)</b>				
Od początku badania do ostatnich 2 tygodni leczenia**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>Zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień bez wyęężania (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)</b>				
Od początku leczenia do ostatnich 2 tygodni leczenia***	1,46	0,73	1,85	1,10

CI = Przedział ufności

\*Istotne statystycznie: wartości p oznaczone w oparciu o test Cochran-Mantela-Haenszela.

\*\*p < 0,0001

\*\*\*p = 0,0003 dla badania V9231 oraz p = 0,0011 dla badania V9232

W badaniu V9235 oceniono skuteczność naldemedyny w porównaniu z placebo na podstawie częstości wypróżnień jako drugorzędowy punkt końcowy, zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli 4.

**Tabela 4. Zmiana częstości wypróżnień na tydzień od początku badania do każdej z wizyt (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów) w grupie pacjentów ITT w badaniu V9235**

	Naldemedyna (N = 621)	Placebo (N = 620)
Średnia częstość wypróżnień na początku badania	2,02	2,02
Zmiana częstości wypróżnień na tydzień		
12. tydzień*	3,70	2,42
24. tydzień*	3,77	2,77
36. tydzień*	3,88	2,88
52. tydzień*	3,92	2,92

\*wartość nominalna  $p \leq 0,0001$

Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano również w podgrupach pacjentów nieprawidłowo odpowiadających na leczenie środkami przeczyszczającymi (podgrupa LIR, ang. laxative inadequate responders) i pacjentach nie należących do tej podgrupy (podgrupa non-LIR).

W badaniach V9231 i V9232 pacjenci, którzy zgodnie z dokumentacją medyczną dotyczącą leczenia skojarzonego, przyjmowali środki przeczyszczające przed rozpoczęciem badania i którzy zaprzestali ich stosowania w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym i zgłosili wystąpienie zaparć indukowanych opioidami, zostali włączeni do podgrupy LIR.

Dodatkowo, pacjenci, którzy nie otrzymywali środków przeczyszczających w ciągu 30 dni poprzedzających badanie przesiewowe i otrzymywali je tylko doraźnie podczas lub po badaniu przesiewowym, zostali włączeni do podgrupy non-LIR. Liczba pacjentów w podgrupach LIR i non-LIR wynosiła 629 (naldemedyna: 317, placebo: 312) i 451 (naldemedyna: 223, placebo: 228) w danych zebranych w czasie badań V9231 i V9232. Wszyscy uczestnicy włączeni do badań V9231 lub V9232 przyjmowali w przeszłości środki przeczyszczające w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.

W podgrupie LIR zaobserwowano większy odsetek osób odpowiadających na leczenie w grupie otrzymującej naldemedynę (46,4%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (30,2%), a różnica między grupami (16,2%) była statystycznie istotna ( $p < 0,0001$ ).

W podgrupie non-LIR, spójnie z wynikami uzyskanymi w podgrupie LIR, zaobserwowano większy odsetek osób odpowiadających na leczenie w grupie otrzymującej naldemedynę (54,3%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38,9%), a różnica między grupami (15,6%) była statystycznie istotna ( $p = 0,0009$ ).

W badaniu V9235, dane dotyczące skuteczności długoterminowej zdefiniowanej jako zmiana w częstości wypróżnień w 52. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej, ocenianej jako drugorzędowy punkt końcowy, wykazały że u pacjentów otrzymujących naldemedynę doszło do poprawy w zakresie częstości wypróżnień w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo zarówno w podgrupie LIR (3,10 vs 1,90,  $p = 0,0210$ ), jak i non-LIR (4,26 vs 3,39,  $p = 0,1349$ ).

*Badania kliniczne u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami*  
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność naldemedyny oceniano również w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych z wykorzystaniem placebo badaniach (V9222 i V9236) u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami.

Pacjenci musieli być leczeni opioidami w stałej dawce przez  $\geq 14$  dni przed badaniem przesiewowym. Badania obejmowały dwutygodniowy okres przesiewowy, 2-tygodniowy okres leczenia i 4-tygodniowy okres obserwacji. W przypadku pacjentów otrzymujących środki przeczyszczające podczas wizyty przesiewowej konieczne było, aby kontynuowali przyjmowanie środków przeczyszczających w stałej dawce do końca okresu leczenia. Pacjenci mogli w razie potrzeby otrzymać doraźny środek (środki) przeczyszczający(e), bez względu na ustalony na początku badania schemat podawania środków przeczyszczających w stałej dawce (z wyjątkiem 24 godzin od rozpoczęcia okresu leczenia).

W badaniach V9222 i V9236 występowanie zaparć indukowanych opioidami potwierdzono w 2-tygodniowym okresie wstępnym i zdefiniowano je jako  $\leq 5$  swobodnych wypróżnień w okresie 14 kolejnych dni przed randomizacją i  $\geq 1$  z wymienionych poniżej objawów ze strony jelita grubego przy  $\geq 25\%$  wszystkich wypróżnień, niezależnie od stosowania doraźnych środków przeczyszczających: uczucie napięcia podczas wypróżnienia, uczucie niepełnego wypróżnienia, wydalanie twardych stolców lub małych grudek.

W badaniach V9222 i V9236 średni wiek badanych wynosił 64,3 lat; 51,8% było w wieku 65 lat lub starszych; 39,4% stanowiły kobiety; 97,1% stanowili Japończycy.

Naldemedynę w dawce 200 mikrogramów lub placebo podawano przez 2 tygodnie pacjentom z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu V9236 i drugorzędowym punktem końcowym bez korekty krotności w badaniu V9222 był odsetek osób u których w odpowiedzi na leczenie następowała zmiana częstości swobodnego wypróżniania w czasie 2-tygodniowego leczenia. Osobę, u której dochodzi do odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako pacjenta, u którego częstość swobodnych wypróżnień wynosi  $\geq 3$  na tydzień i u którego dochodzi do wzrostu liczby swobodnych wypróżnień o  $\geq 1$  na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej podczas 2-tygodniowego leczenia.

**Tabela 5. Odsetek pacjentów, u których dochodziło do odpowiedzi na leczenie w zakresie swobodnego wypróżniania u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami podczas 2-tygodniowego leczenia (badania V9222 i V9236)**

	V9222			V9236		
	Naldemedyna (N = 58)	Placebo (N = 56)	Różnica w leczeniu [95% CI]	Naldemedyna (N = 97)	Placebo (N = 96)	Różnica w leczeniu [95% CI]
Pacjenci, u których dochodziło do odpowiedzi na leczenie, 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%]
Wartość p*			< 0,0001			< 0,0001

\*Istotne statystycznie: wartości p oznaczone w oparciu o test Chi-kwadrat.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rizmoic w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaparć indukowanych opioidami (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Naldemedyna wchłania się w czasie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 0,75 godziny od przyjęcia na czczo. Całkowita biodostępność naldemedyny nie została ustalona. Szacuje się, że całkowita biodostępność naldemedyny mieści się w zakresie od 20% do 56%.

Przyjmowanie z pokarmem nie ma klinicznie istotnego wpływu. Maksymalne stężenie w osoczu zmniejszyło się o 35%, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu uległ zwiększeniu z 0,75 godziny na czczo do 2,5 godziny po posiłku, jednak przyjęcie pokarmu nie miało znaczącego wpływu na wartość pola powierzchni pod krzywą funkcji zależności stężenia w osoczu od czasu. W oparciu o te dane, naldemedynę można przyjmować w czasie posiłku lub między posiłkami (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Naldemedyna w dużym stopniu wiąże się z białkami surowicy, głównie z ludzką albuminą oraz w mniejszym stopniu z  $\alpha$ 1-kwaśną glikoproteina oraz  $\gamma$ -globuliną. Średni odsetek naldemedyny związanej z białkami ludzkimi wynosi 93,2%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 155 litrów.

### Metabolizm

Naldemedyna jest metabolizowana głównie przez CYP3A do nor-naldemedyny, z niewielkim udziałem UGT1A3, co prowadzi do wytworzenia naldemedyny 3-G.

Po doustnym podaniu doustnym naldemedyny znakowanej [ $^{14}\text{C}$ ], głównym metabolitem w osoczu była nor-naldemedyna, ze względną ekspozycją wynoszącą w przybliżeniu od 9 do 13% ekspozycji obserwowanej dla naldemedyny. Naldemedyna 3-G była pomniejszym metabolitem w osoczu, ze względną ekspozycją mniejszą niż 3% ekspozycji obserwowanej dla naldemedyny.

Naldemedyna ulega przecięciu w przewodzie pokarmowym, tworząc benzamidynę i kwas naldemedynokarboksylowy.

W badaniach *in vitro* naldemedyna w klinicznie istotnych stężeniach nie hamowała głównych enzymów CYP (w tym izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub CYP4A11) i nie była inhibitorem transporterów OCT1, OCT2, BCRP, glikoproteiny P, MATE1, MATE2-K lub BSEP. Naldemedyna nie powodowała znaczącej indukcji izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. W związku z tym nie oczekuje się, że leczenie naldemedyną zmieni farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków będących substratami tych enzymów i transporterów. Badania *in vitro* wykazały również, że naldemedyna nie jest bezpośrednim inhibitorem transporterów OATP1B1, OATP1B3, OAT1 oraz OAT3.

### Eliminacja

Pozorny końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji naldemedyny wynosi około 11 godzin, a pozorny całkowity klirens (CL/F) naldemedyny wynosi 8,4 l/godz. Po podaniu doustnym radioaktywnie znakowanej naldemedyny, z moczem i kałem zostało wydalone odpowiednio, 57,3% i 34,8% dawki jako [okso diazolo- $^{14}\text{C}$ ]-naldemedyny oraz 20,4% i 64,3% jako [karbonyl- $^{14}\text{C}$ ]-naldemedyny. Około 20% dawki naldemedyny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

### Liniowość lub nieliniowość

Maksymalne stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą funkcji zależności stężenia w osoczu od czasu wzrosły w sposób niemal proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 0,1 do 100 mg. Niewielką akumulację (1 do 1,3-krotnie) dla maksymalnego stężenia w osoczu i pola powierzchni pod krzywą funkcji zależności stężenia w osoczu od czasu obserwowano po podaniu dawki wielokrotnej raz na dobę na czczo przez 10 dni.

### Farmakokinetyka w podgrupach

#### *Wiek, płeć, masa ciała i rasa*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na podstawie badań klinicznych dotyczących naldemedyny nie wykazała klinicznie znaczącego wpływu wieku, płci, masy ciała lub rasy na farmakokinetykę naldemedyny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki naldemedyny u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Farmakokinetykę naldemedyny po podaniu pojedynczej dawki 200 mikrogramów badano u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w fazie schyłkowej niewydolności nerek wymagających hemodializy i porównano z zdrowymi osobami z prawidłową czynnością nerek.

Farmakokinetyka naldemedyny była podobna u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, pacjentami w fazie schyłkowej niewydolności nerek wymagającymi hemodializy oraz zdrowych osób z prawidłową czynnością nerek.

Stężenie naldemedyny w osoczu u pacjentów w fazie schyłkowej niewydolności nerek wymagających dializy było podobne, po podaniu naldemedyny przed lub po hemodializie, co wskazuje, że naldemedyna nie jest usuwana z krwi w czasie hemodializy.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby został poddany ocenie oraz porównany z wynikami osób z prawidłową czynnością wątroby wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę pojedynczej dawki 200 mikrogramów naldemedyny. Farmakokinetyka naldemedyny była podobna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz zdrowych pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie oceniono wpływu ciężkiej niewydolności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę naldemedyny.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego szczurów obserwowano wydłużenie fazy międzyrurowej przy podaniu produktu w dawce 10 mg/kg mc./dobę i większej, ale nie przy podaniu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (równoważne 12 razy więcej niż ekspozycja [AUC<sub>0-24 godz.</sub>] obserwowanej u ludzi po podaniu doustnym dawki 200 mikrogramów). Wpływ na fazy płodności samic nie jest uważany za klinicznie istotny przy zaproponowanej dawce terapeutycznej. Nie stwierdzono niepożądanego wpływu na płodność u samców i samic, ani na zdolność rozrodczą przy podaniu w dawce do 1 000 mg/kg mc./dobę (ponad 16 000 razy więcej niż ekspozycja [AUC<sub>0-24 godz.</sub>] obserwowana u ludzi po podaniu doustnym dawki 200 mikrogramów).

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów jedna matka zmarła podczas porodu przy podaniu dawki 1000 mg/kg mc./dobę, natomiast przy podaniu dawki 30 oraz 1 000 mg/kg mc./dobę zwierzęta nie opiekowały się młodymi, dochodziło do zahamowania tempa przyrostu masy ciała i zmniejszenia spożycia pokarmu. Zmniejszenie wskaźnika żywotności w 4. dniu po urodzeniu odnotowano przy podaniu dawki 30 oraz 1 000 mg/kg mc./dobę, natomiast przy podaniu młodym szczurom dawki 1 000 mg/kg mc./dobę obserwowano obniżenie masy ciała i opóźnienie rozwoju małżowiny usznej. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój przed- i poporodowy przy podaniu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (równoważne 12 razy więcej niż ekspozycja [AUC<sub>0-24 godz.</sub>] obserwowanej u ludzi po podaniu doustnym dawki 200 mikrogramów).

U ciężarnych szczurów obserwowano transport przezłożyskowy radioaktywności pochodzącej od [karbonylo-<sup>14</sup>C]-naldemedyny. Radioaktywność pochodząca z [karbonyl-<sup>14</sup>C]-naldemedyny przenikała do mleka u szczurów w okresie laktacji.

W badaniach toksyczności u młodych szczurów, po podaniu takich samych dawek, ekspozycja u młodych zwierząt (10 dni od urodzenia) była większa niż u zwierząt dorosłych (2,3 do 7,4-krotnie). Oprócz nieregularnej rui, hiperplazji gruczołu sutkowego oraz ześluzowacenia pochwy, które

obserwowano u zwierząt dorosłych (najniższa badana dawka odpowiadała marginesowi ekspozycji równemu 6 lub więcej, w zależności od wieku osesków) poczyniono nowe obserwacje histopatologiczne w jajnikach samic szczurów, które występowały przy każdej z badanych dawek (pęcherzyki Graafa/torbiele ciała żółtego). Przy wysokiej ekspozycji, uznawanej za wystarczająco wyższą od obserwowanej u ludzi po podaniu maksymalnej dawki doustnej 200 mikrogramów, 3 dni wcześniej niż u zwierząt kontrolnych obserwowano rozwarście pochwy wskazujące na osiągnięcie dojrzałości seksualnej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Mannitol

Sól sodowa karboksymetylocelulozy usieciowana

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister aluminium/aluminium zawierający 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań: 7, 10, 28, 30, 84 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Shionogi B.V.

Kingsfordweg 151

1043GR Amsterdam

Holandia

**8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.