

volume 10

ISSUE 1

2022 marzo



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Michele Meschi

Supervisor Editor
Roberto Nardi

POSITION PAPER FADOI-SIGG

**Nuove opportunità terapeutiche per ottimizzare la terapia
con oppiacei e migliorare la qualità della vita dei pazienti**

Guest Editors: Andrea Fontanella, Dario Manfellotto, Francesco Landi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Dario Manfellotto, Roma, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PAST PRESIDENT

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

SEGRETARIO

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

Lorenza Lenzi, *Pomarolo (TN), Italy*

Ada Maffettone, *Napoli, Italy*

Claudia Tieri, *Bari, Italy*

TESORIERE

Giorgio Ballardini, *Rimini, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Ombretta Para, *Firenze, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI ISTITUZIONALI

Claudio Santini, *Roma, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI CON LE REGIONI

Alberto Fortini, *Firenze, Italy*

RESPONSABILE EVENTI E INIZIATIVE SPECIALI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

EDITOR IN CHIEF ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

RESPONSABILE DEI

**QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE
EDIZIONI ON LINE**

Michele Meschi, *Borgo Val di Taro (PR), Italy*

SUPERVISOR EDITOR DEI

QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

RESPONSABILE SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

Giuseppe Oteri, *Milano, Italy*

WEB MANAGER E CONTENT EDITOR

Giuseppe Oteri, *Milano, Italy*

Davide Ghilardi, *Milano, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

DPO

Alba Sciascera, *Magenta (MI), Italy*

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana, *Biella, Italy*

Salvatore Di Rosa, *Palermo, Italy*

Ido Iori, *Reggio Emilia, Italy*

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



PRESIDENTE FONDAZIONE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

COORDINATORE

David Terracina, *Roma, Italy*

SEGRETARIO E RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROVIDER ECM

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

DIRETTORI DEL DIPARTIMENTO DELLA RICERCA CLINICA FADOI

Filippo Pieralli, *Firenze, Italy*

Fulvio Pomeroy, *Savigliano (CN), Italy*

DIRETTORI DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*

Roberta Re, *Novara, Italy*

COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

DELEGATI SOCIETÀ SCIENTIFICHE COLLEGATE

FISM Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

SIF Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*

*Consulta
cardiovascolare* Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

SIIA e ISO Michele Stornello, *Siracusa, Italy*
Arcangelo Iannuzzi, *Pomigliano d'Arco (NA), Italy*

EFIM Antonio Brucato, *Milano, Italy*
Lorenza Lenzi, *Pomarolo (TN), Italy*

Choosing wisely Roberto Frediani, *Chieri (TO), Italy*

PROGETTI SPECIALI

AGGIORN@FADOI

Giuliano Pinna

PROGETTO NUOVE TECNOLOGIE

Francesco Nasso, Flavio Tangianu

PROGETTO MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi

PROGETTO COMPETENCE

Flavio Tangianu

PROGETTO GOVERNANCE

Stefano De Carli, Andrea Montagnani, Fabrizio Colombo

PROGETTO HOSPITALIST

Francesco Orlandini

PROGETTO FINE VITA

Mauro Carbone, Fabio Gilioli

PROGETTO GASTROENTEROLOGIA e FEGATO

Luca Fontanella, Paola Piccolo, Franco Radaelli, Giancarlo Parisi

PROGETTO NUTRIZIONE CLINICA

Roberto Risicato, Luciano Tramontano

PROGETTO MALATTIE INFETTIVE/ANTIBIOTICI

Claudio Santini, Massimo Giusti, Marco Falcone

PROGETTO ECOGRAFIA INTERNISTICA

Francesco Cipollini, Nicola Mumoli

PROGETTO MALATTIE RARE

Antonio Brucato, Antonella Paradiso

PROGETTO BPCO/NIV

Marco Candela, Giuseppe De Matthaes, Francesco Ventrella

PROGETTO TROMBOSI

Mauro Silingardi, Matteo Giorgi Pierfranceschi, Pierpaolo Di Micco

PROGETTO TRIAL

Giancarlo Agnelli, Antonio Ceriello, Leo Fabbri, Claudio Ferri,
Franco Radaelli, Paolo Verdecchia

PRESIDENTE ANIMO

Gabriella Bordin, *Castelfranco Veneto (TV), Italy*

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

POSITION PAPER FADOI-SIGG

Nuove opportunità terapeutiche per ottimizzare la terapia con oppiacei e migliorare la qualità della vita dei pazienti.	1
A. Fontanella, D. Manfellotto, F. Landi	

Non-commercial use only



POSITION PAPER FADOI - SIGG

NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE PER OTTIMIZZARE
LA TERAPIA CON OPIACEI E MIGLIORARE LA QUALITÀ
DELLA VITA DEI PAZIENTI

A cura di Andrea Fontanella, Dario Manfellotto, Francesco Landi
Presidente Fondazione FADOI, Presidente Federazione FADOI, Presidente SIGG

Il presente documento è stato redatto nell'ambito del progetto di sensibilizzazione #NOICISIAMO di
Fondazione Onda (<https://ondaosservatorio.it/it/progetto/noicisiamo/>)





Aprile 2021

INTRODUZIONE

Gli **oppiacei** rappresentano la **terapia più efficace** per il **trattamento del dolore cronico di natura benigna e oncologica**. Tuttavia, l'insorgenza di **effetti collaterali** può **compromettere l'aderenza al trattamento**, inficiando l'efficacia della terapia antalgica.

Gli **eventi avversi** causati dagli **oppiacei** si osservano principalmente a carico del **sistema nervoso centrale e periferico** nonché dell'**apparato gastro-intestinale**.

L'**effetto collaterale più frequente**, associato all'uso cronico di oppiacei, è la **stipsi (OIC, Opioid-Induced Constipation)** che, rispetto ad altri, non va incontro a tolleranza e non risulta dose-dipendente.

Fino all'**81% dei pazienti** in trattamento con oppiacei **sviluppa OIC**, anche durante il concomitante impiego di farmaci lassativi. Diversi studi hanno documentato quanto l'**OIC impatti negativamente sulla quotidianità**, sulle **relazioni familiari e sociali** nonché sull'**attività lavorativa**.

Il **controllo della OIC** consente di **ottimizzare la terapia del dolore** ma rappresenta ad oggi un bisogno ancora insoddisfatto poiché i lassativi, comunemente utilizzati per contrastare la stipsi, non agiscono sulla causa specifica.

Ecco perché l'**introduzione dei PAMORA** ha rappresentato una **importante opportunità** per i pazienti in **terapia cronica con oppioidi**, trattandosi di una classe di farmaci in grado di esercitare un'**azione specifica sul tratto gastrointestinale** senza influenzare gli effetti a livello centrale.

Stipsi indotta da oppioidi: impatto sulla qualità della vita e sull'aderenza terapeutica

In corso di **trattamento con oppioidi**, la **stipsi (OIC)** rappresenta l'**effetto collaterale più frequente**. Gli studi prodotti in letteratura riportano una prevalenza tra il **60 e il 90%** dei **pazienti oncologici** e tra il **40 e il 60%** dei **pazienti con dolore cronico non oncologico**.

La **OIC** è dovuta all'azione degli oppioidi a livello del tratto gastro-intestinale dove, legandosi ai recettori μ , inibiscono la funzione intestinale (riduzione della motilità e delle attività secretorie) con conseguente costipazione.

La OIC si differenzia dalla stipsi funzionale in base al meccanismo fisiopatologico. Secondo i **criteri di Roma IV per OIC*** si intende la comparsa o il peggioramento dei sintomi da costipazione, associati all'inizio o conseguenti alle modifiche della terapia con oppioidi (incremento del dosaggio o variazioni del regime). In particolare, la **diagnosi di OIC** contempla la **presenza di sintomi nuovi o peggioramento della costipazione** quando si inizia, si modifica o si aumenta la terapia oppioide; essa deve includere almeno due dei seguenti segni riportati nella tabella.

**Criteri di Roma IV per OIC*

1. sforzo durante più di un quarto (25%) delle evacuazioni;
2. feci grumose o dure in più di un quarto (25%) delle defecazioni;
3. sensazione di evacuazione incompleta in oltre un quarto (25%) delle defecazioni;
4. sensazione di ostruzione / blocco anorrettale in oltre un quarto (25%) delle defecazioni;
5. manovre manuali per facilitare più di un quarto (25%) delle defecazioni;
6. meno di 3 movimenti intestinali spontanei a settimana.

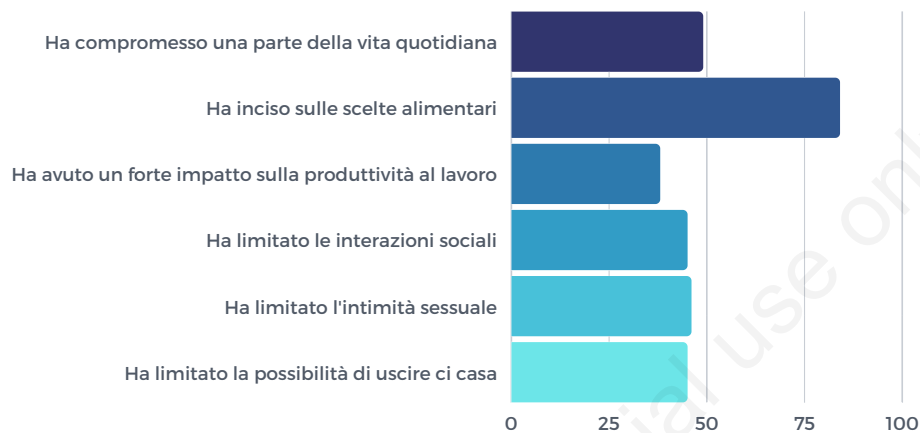
Feci morbide raramente presenti senza uso di lassativi

A differenza di altri effetti indesiderati associati all'uso cronico di oppioidi, la OIC non va incontro a tolleranza e non è dose-dipendente; i sintomi persistono e possono peggiorare durante il trattamento.

La **OIC impatta gravemente** sulla **qualità della vita** e sulle diverse dimensioni (affettiva familiare, socio-relazionale, lavorativa), come documentato da diverse survey condotte tra i pazienti. Alla **sofferenza fisica** si associa, infatti, una condizione di **grave disagio psicologico** e di **stress** che porta a stravolgere le proprie abitudini e può esitare in isolamento sociale e umore depresso.



Secondo i **risultati di un sondaggio online** condotto su circa **500 pazienti** con dolore cronico in trattamento con oppioidi (Rauck et al., 2017), l'OIC ha compromesso nel **49%** dei rispondenti almeno una **parte della vita quotidiana** e ha **inciso sulle scelte alimentari** nell'**84%**. Per il **38%** l'OIC ha avuto un forte impatto sulla **produttività al lavoro** e sulla **capacità lavorativa**, per il **45%** ha **limitato le interazioni sociali**, per il **46%** l'intimità sessuale e per il **43%** la **possibilità di uscire di casa**.



L'OIC può essere così **invalidante** da indurre i pazienti a **modificare o interrompere l'assunzione dei farmaci antidolorifici**, compromettendone l'effetto antalgico. Pertanto, sembra che i **pazienti preferiscano convivere con il dolore cronico piuttosto che con la stipsi**.

Circa la metà dei pazienti trattati cronicamente con antidolorifici oppioidi riferisce che la **stipsi ha interferito moderatamente o completamente con la capacità di controllare il dolore**.

Le risposte ai questionari proposti nelle survey evidenziano una differenza di percezione tra gli operatori sanitari e i pazienti per quanto riguarda la stipsi e il peggioramento della qualità di vita. Peraltro, pazienti in trattamento con oppioidi deboli risultano disturbati dalla costipazione al pari di quelli in trattamento con oppioidi forti, mostrando un'incidenza dei sintomi psicologici dovuti all'OIC (frustrazione, ansia, impotenza, depressione...) pressoché sovrapponibile.

Soprattutto i **pazienti che non parlano di OIC con il proprio medico** sono quelli maggiormente a rischio di **modificare la terapia prescritta**, con conseguenze negative sul dolore.

La **comunicazione** rappresenta, quindi, un **aspetto centrale** per informare i pazienti sul rischio di stipsi correlato all'utilizzo degli oppioidi e sulle strategie farmacologiche disponibili per prevenirla e trattarla precocemente: sull'efficacia comunicativa si fonda il **rapporto fiduciario tra medico e paziente** e si costruisce la cosiddetta alleanza terapeutica che assolve ai principi della centralità della persona e della continuità delle cure.



Terapie specifiche: PAMORA.

Cenni farmacologici e rimborsabilità

Gli oppioidi esercitano la loro azione analgesica legandosi ai **recettori μ** a livello del sistema nervoso centrale. Questi stessi recettori si trovano anche a livello gastro-intestinale e quindi gli oppioidi vi si legano, inibendo la funzione intestinale e causando effetti collaterali, in particolare costipazione.

PAMORA è l'acronimo di **peripherally acting μ -opioid receptor antagonists**, una classe di farmaci che agiscono in modo mirato e selettivo sul meccanismo alla base dell'OIC, cioè il legame dell'oppioide al recettore μ a livello intestinale. La struttura molecolare di questi farmaci (caratterizzata dalla presenza di ingombranti gruppi laterali) fa sì che non possano attraversare la barriera ematoencefalica e quindi interferire con l'effetto analgesico degli oppioidi a livello centrale.

I **PAMORA**, quindi, in quanto antagonisti periferici degli oppioidi, **impediscono agli oppioidi** stessi di **interagire con i recettori μ** a livello gastro-intestinale e di interferire con il funzionamento dell'apparato.

Secondo quanto pubblicato in G.U. Serie Generale n.111 del 30.04.2020, la **Nota AIFA 90*** è stata aggiornata, estendendo la rimborsabilità dei PAMORA (precedentemente prevista solo per i pazienti con malattia in stadio terminale) a tutti i pazienti in terapia cronica e continuativa con oppioidi e diagnosi di OIC secondo i criteri di Roma IV e che abbiano manifestato resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo tre giorni).

*Nota AIFA 90

- METILNALTREXONE
- NALDEMEDINA
- NALOXEGOL

La prescrizione a carico del SSN e' limitata alle seguenti condizioni:

- soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:
 1. terapia cronica e continuativa con oppiacei
 2. resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza e' definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)



I PAMORA attualmente disponibili sono: l'Alvimopan di solo uso ospedaliero per breve periodo, il Methylnaltrexone (orale 450 mg/die, sottocutaneo 12 mg/die), il Naloxegol (orale 12,5-25 mg/die) e la Naldemedina (orale 0,2 mg/die). Secondo le **linee guida AGA*** tutti e tre sono raccomandati per il trattamento dell'OIC che non risponde ai lassativi tradizionali, la Naldemedina ed il Naloxegol con una forza della raccomandazione strong, il Methylnaltrexone con una forza della raccomandazione conditional. Per quanto riguarda la qualità dell'evidenza, questa è alta per la Naldemedina, moderata per il Naloxegol e bassa per il Methylnaltrexone.

*Linee guida AGA, American Gastroenterological Association

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione	Qualità della evidenza
PAMORAs		
a. In pazienti con OIC refrattaria all'uso di lassativi, l'AGA raccomanda l'uso di naldemedina versus nessun trattamento	Forte	Elevata
b. In pazienti con OIC refrattaria all'uso di lassativi, l'AGA raccomanda l'uso di naloxegol versus nessun trattamento	Forte	Moderata
c. In pazienti con OIC refrattaria all'uso di lassativi, l'AGA suggerisce l'uso di metilnaltrexone versus nessun trattamento	Condizionale	Bassa



Nuove opportunità terapeutiche: naldemedina

La **naldemedina** è il **PAMORA** introdotto in epoca più recente (approvato in GU da AIFA ad aprile 2020) e rispetto al quale è stato condotto il maggior numero di studi clinici.

È un derivato del **naltrexone** a cui è stata aggiunta una catena laterale in modo da aumentare il peso molecolare e l'area di superficie polare, riducendone così la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e di interferire con l'azione analgesica a livello centrale.

Gli studi condotti sulla naldemedina hanno documentato **efficacia e sicurezza** a lungo termine nel **trattamento dell'OIC** in pazienti con dolore cronico di natura oncologica e non, con assenza di sintomi di astinenza da oppioidi e di interferenze con l'azione analgesica. Può essere assunta in mono-somministrazione giornaliera, indipendentemente dai pasti, anche in combinazione con i lassativi e nei pazienti con insufficienza renale grave o con insufficienza epatica lieve e moderata, senza aggiustamento della dose.

Non sono ancora disponibili studi di confronto diretto tra i diversi PAMORA. Sono fruibili, tuttavia, i risultati di una metanalisi sulle terapie farmacologiche per l'OIC, condotta su 27 studi randomizzati controllati per un totale di oltre 9000 pazienti, in cui la naldemedina è risultata, secondo l'analisi secondaria più rigorosa, il **PAMORA** più efficace nel migliorare il movimento intestinale.





CONCLUSIONI

Il **trattamento degli effetti avversi** prevedibili deve essere considerato parte integrante dell'uso efficace degli oppioidi, rappresentando la condizione necessaria per ottimizzare la gestione della terapia del dolore cronico e garantire ai pazienti una soddisfacente qualità della vita.

Gli **effetti indesiderati** degli oppioidi e in particolare la OIC, che è il più frequente, **possono inficiare la qualità della vita**, interferire con il funzionamento e il benessere quotidiano, limitando l'accettabilità del trattamento fino a compromettere l'aderenza del paziente e dunque l'efficacia antalgica.

I pazienti non **dovrebbero essere lasciati soli** nella gestione della OIC ma dovrebbero essere preventivamente e adeguatamente informati al riguardo e tenuti sotto stretta sorveglianza clinica.

La diagnosi di OIC deve essere formulata sulla base di strumenti validati (criteri Roma IV).

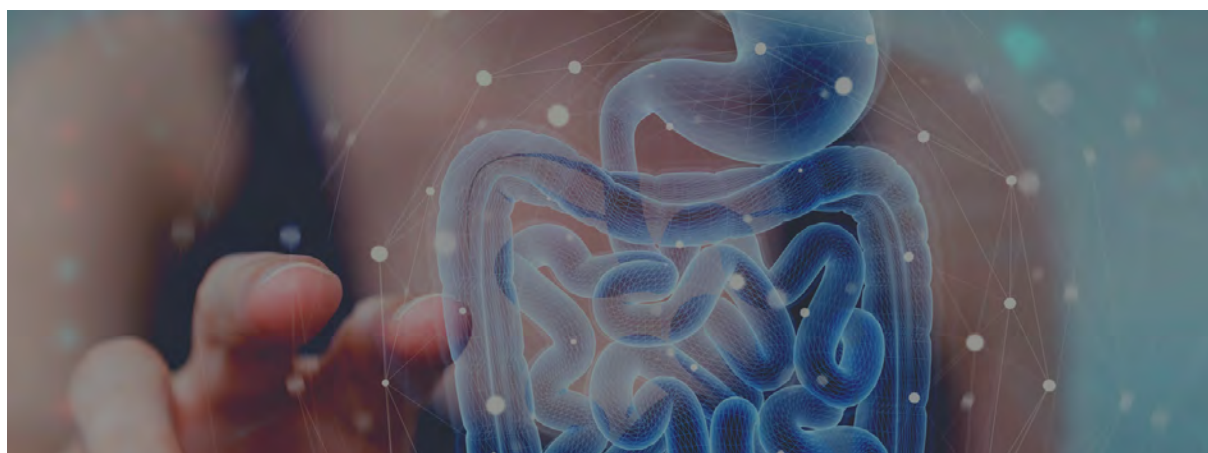
La **prevenzione e il trattamento** della OIC non devono basarsi esclusivamente sulla modifica delle abitudini del paziente e sulle raccomandazioni in merito a dieta e idratazione. In conformità alle linee guida di riferimento, il **trattamento farmacologico** degli effetti collaterali prevedibili indotti dalla terapia antalgica dovrebbe essere parte integrante dell'uso di analgesici oppioidi fin dall'inizio.

Rispetto ai farmaci lassativi tradizionali, i **PAMORA** (antagonisti periferici dei recettori μ degli oppioidi) rappresentano una nuova importante opportunità terapeutica per i pazienti in terapia con oppioidi per dolore cronico, in quanto **esercitano un'azione specifica sul meccanismo alla base della costipazione**.

L'aggiornamento della Nota 90 (aprile 2020) ha esteso la rimborsabilità dei PAMORA a tutti i pazienti in terapia cronica con oppioidi che presentano OIC, dopo il fallimento di due lassativi.

Bibliografia

- Alvaro D, et al. What to Do and What Not to Do in the Management of Opioid-Induced Constipation: A Choosing Wisely Report. *Pain Ther* 2020.doi.org/10.1007/s40122-020-00195-z
- Andresen V, et al. The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries. *United European Gastroenterol J*. 2018; 6(8): 1254-1266.
- Argoff CE, et al. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid induced constipation. *Pain Med*. 2015; 16: 2324-2437.
- Bell TJ, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med*. 2009; 10(1): 35-42.
- Blair HA. Naldemedine: A Review in Opioid-Induced Constipation. *Drugs*. 2019; 79(11): 1241-1247.
- Bruner HC, et al. Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation. *J Pain Res*. 2015; 8: 289-94.
- Dhingra L, et al. A qualitative study to explore psychological distress and illness burden associated with opioid-induced constipation in cancer patients with advanced disease. *Palliat Med*. 2013; 27(5): 447-56.
- Emmanuel A et al. Laxatives Do Not Improve Symptoms of Opioid-Induced Constipation: Results of a Patient Survey. *Pain Med*. 2017 Oct; 18(10): 1932-1940.
- Farmer AD, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *Un Eu Gastroent J*. 2018. doi.org/10.1177/2050640618818305.
- Fernandes AW, et al. Increased Burden of Healthcare Utilization and Cost Associated with Opioid-Related Constipation Among Patients with Noncancer Pain. *Am Health Drug Benefits*. 2016 May; 9(3): 160-70.
- Lacy BE, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
- LoCasale RJ, et al. The impact of opioid-induced constipation among chronic pain patients with sufficient laxative use. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(12): 1448-56.
- LoCasale RJ, et al. The Burden of Opioid-Induced Constipation: Discordance Between Patient and Health Care Provider Reports. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22(3): 236-45.
- Luthra P, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2018.doi:10.1136/gutjnl-2018-316001.
- Nelson AD, et al. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7(2): 121-34.
- Nota AIFA 90. *Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana Serie generale - n. 111. 30 aprile 2020.*
- Rauck RL, et al. Opioid-Induced Constipation Survey in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract*. 2017; 17(3): 329-335.



LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in *lingua italiana*.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere Times New Roman/Arial, dimensione 12, formato A4, interlinea doppia e margini 2,54 cm*.
Parole totali: max 4000; Sommario/Abstract: max 250 parole; Bibliografia: min 40 voci; Tabelle e Figure: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: mmeschi@ausl.pr.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1549020
F. +39.0382.1727454



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: febbraio 2022.



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rizmoic 200 microgrammi compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 microgrammi di naldemedina (come tosilato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). Compressa rotonda, del diametro di circa 6,5 mm, di colore giallo, con "222" e il logo Shionogi impressi su un lato e "0.2" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Rizmoic è indicato per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi (*Opioid-Induced Constipation*, OIC) nei pazienti adulti che sono stati trattati in precedenza con un lassativo. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia La dose raccomandata di naldemedina è 200 microgrammi (una compressa) al giorno. Rizmoic può essere usato con o senza lassativi. Può essere assunto in qualunque momento della giornata, ma si raccomanda di assumerlo ogni giorno alla stessa ora. Non è richiesta una modifica del regime posologico degli analgesici prima di iniziare il trattamento con Rizmoic. L'assunzione di Rizmoic deve essere interrotta se si interrompe il trattamento con l'analgesico oppioide. Popolazioni speciali *Pazienti anziani* Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2). A causa della limitata esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, la terapia con naldemedina deve essere iniziata con cautela in questa fascia d'età. *Compromissione renale* Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). A causa della limitata esperienza terapeutica, i pazienti con compromissione renale grave devono essere sottoposti a monitoraggio clinico quando iniziano la terapia con naldemedina. *Compromissione epatica* Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. L'uso nei pazienti con compromissione epatica grave non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). *Analgesici oppioidi* L'esperienza in pazienti trattati con uno o più analgesici oppioidi a dosi giornaliere superiori a 400 mg equivalenti di morfina è limitata. Non vi è esperienza in pazienti trattati per stipsi indotta da agonisti parziali dei recettori mu-oppioidi (ad es. buprenorfina). *Popolazione pediatrica* La sicurezza e l'efficacia di naldemedina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Modo di somministrazione Uso orale. Rizmoic deve essere assunto una volta al giorno, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Pazienti con accertata o sospetta ostruzione o perforazione gastrointestinale o pazienti a più elevato rischio di ostruzione ricorrente, a causa

del potenziale rischio di perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Perforazione gastrointestinale Casi di perforazione gastrointestinale, inclusi casi con esito fatale, sono stati segnalati nel contesto post-marketing quando naldemedina è stata utilizzata in pazienti a più elevato rischio di perforazione gastrointestinale (GI) (ad es. malattia diverticolare e sottostanti tumori maligni del tratto gastrointestinale o metastasi peritoneali). Naldemedina non deve essere utilizzata in pazienti con accertata o sospetta ostruzione GI o in pazienti a più elevato rischio di ostruzione ricorrente, a causa del potenziale rischio di perforazione GI (vedere paragrafo 4.3). L'uso di naldemedina richiede cautela nei pazienti affetti da qualsiasi patologia che può determinare una compromissione dell'integrità della parete del tratto gastrointestinale (ad es. malattia peptica ulcerosa, sindrome di Ogilvie, tumori maligni del tratto GI, morbo di Crohn). Si deve tenere conto del rapporto beneficio/rischio complessivo per ciascun paziente. I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di dolore addominale severo, persistente o in peggioramento. Qualora si sospetti ostruzione o perforazione, il trattamento con naldemedina deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3). Reazioni avverse gastrointestinali Reazioni avverse addominali (ad es. dolore addominale, vomito e diarrea) sono state segnalate con Rizmoic. I pazienti devono essere avvisati di riferire al proprio medico sintomi severi, persistenti o in peggioramento. In caso di diarrea o dolore addominale di grado severo, il paziente deve essere monitorato e trattato per la disidratazione, mediante reidratazione e terapia appropriata se necessario (vedere paragrafo 4.8). Sindrome di astinenza da oppioidi La sindrome di astinenza da oppioidi è un gruppo di tre o più dei segni o sintomi seguenti: umore disforico, nausea o vomito, dolori muscolari, lacrimazione o rinorrea, dilatazione pupillare o piloerezione o sudorazione, diarrea, sbadigli, febbre o insonnia. La sindrome di astinenza da oppioidi si sviluppa in genere da alcuni minuti a diversi giorni dopo la somministrazione di un antagonista degli oppioidi. Occorre usare cautela riguardo alla sospensione degli oppioidi. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento con naldemedina e contattare il medico se si verifica astinenza da oppioidi. Casi di possibile sindrome di astinenza da oppioidi sono stati segnalati nel programma clinico di naldemedina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con alterazioni della barriera ematoencefalica (ad es. tumori maligni primitivi cerebrali, metastasi o altre condizioni infiammatorie a carico del sistema nervoso centrale (SNC), sclerosi multipla in fase attiva e malattia di Alzheimer in fase avanzata) possono presentare un rischio maggiore di astinenza da oppioidi o di ridotta analgesia. In questi pazienti, deve essere considerato il rischio-beneficio complessivo di naldemedina, con un attento monitoraggio dei sintomi di astinenza da oppioidi. Pazienti con patologie cardiovascolari Naldemedina non è stata studiata nel programma di studi clinici in pazienti con anamnesi recente di infarto miocardico, ictus o attacco ischemico transitorio nei 3 mesi precedenti lo screening. Questi pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio clinico durante il trattamento con Rizmoic. Uno studio del QTc eseguito con naldemedina in volontari

sani non ha indicato un prolungamento dell'intervallo QT. I pazienti con fattori di rischio per patologie cardiovascolari non sono stati esclusi dal programma di studi clinici di naldemedina, con IMC ≥ 30 kg/m² e anamnesi positiva per ipertensione e/o dislipidemia che costituiscono i fattori di rischio più comunemente segnalati. **Compromissione epatica grave** Naldemedina non è stata studiata nei pazienti con grave compromissione epatica. L'uso di naldemedina non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). **Uso concomitante con inibitori e induttori forti del CYP3A** L'uso concomitante di naldemedina con inibitori forti del CYP3A (ad es. succo di pompelmo, itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina e claritromicina) comporta un aumento dell'esposizione a naldemedina e può aumentare il rischio di reazioni avverse. L'uso concomitante con inibitori forti del CYP3A deve essere evitato. L'uso concomitante di naldemedina con induttori forti del CYP3A (ad es. iperico (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina) provoca una diminuzione dell'esposizione a naldemedina, con possibile riduzione della sua efficacia. L'uso concomitante con induttori forti del CYP3A non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di naldemedina con induttori moderati del CYP3A (ad es. efavirenz) non è stato accertato e richiede cautela (vedere paragrafo 4.5). **Sodio** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** **Effetti di altri medicinali su naldemedina** Naldemedina è metabolizzata principalmente dal CYP3A, con il contributo parziale di UGT1A3, ed è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) (vedere paragrafo 5.2). **Interazioni con inibitori del CYP3A** Itraconazolo, un inibitore forte del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a naldemedina di 2,9 volte, con conseguente potenziale aumento del rischio di reazioni avverse. L'uso concomitante di inibitori forti del CYP3A, quali succo di pompelmo, itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina e claritromicina, deve essere evitato. Qualora l'uso con inibitori forti del CYP3A sia inevitabile, monitorare le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A, quali fluconazolo, può aumentare la concentrazione plasmatica di naldemedina. In caso di utilizzo con moderati inibitori del CYP3A, monitorare le reazioni avverse. Non esiste alcun rischio di interazione con l'uso concomitante di inibitori lievi del CYP3A. **Interazione con induttori forti e moderati del CYP3A** Rifampicina, un induttore forte del CYP3A, ha diminuito significativamente l'esposizione a naldemedina (dell'83%). L'uso concomitante di induttori forti del CYP3A, quali iperico (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è raccomandato. L'uso concomitante di naldemedina con induttori moderati (ad es. efavirenz) non è stato accertato e i pazienti devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4). **Interazione con inibitori forti della P-gp** L'uso concomitante di inibitori della P-gp, quali ciclosporina, può aumentare le concentrazioni plasmatiche di naldemedina. Se naldemedina viene utilizzata con inibitori forti della P-gp, monitorare le reazioni avverse. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** I dati relativi all'uso di naldemedina in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di naldemedina durante la gravidanza può accelerare l'astinenza da oppioidi nel feto, a causa dell'imaturità della barriera ematoencefalica fetale. Naldemedina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che le condizioni

cliniche della donna rendano necessario il trattamento con naldemedina. **Allattamento** Non è noto se naldemedina/metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di naldemedina nel latte (vedere paragrafo 5.3). A dosi terapeutiche, la maggior parte degli oppioidi (ad es. morfina, meperidina, metadone) viene escreti nel latte materno in quantità minime. Esiste la possibilità teorica che naldemedina provochi astinenza da oppioidi in un neonato allattato con latte materno, la cui madre sta assumendo un agonista dei recettori oppioidi. Il rischio per il lattante non può essere escluso. Naldemedina non deve essere usata durante l'allattamento. **Fertilità** Non sono disponibili dati nell'uomo relativi all'effetto di naldemedina sulla fertilità. Naldemedina non ha dimostrato effetti avversi clinicamente rilevanti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Naldemedina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Le reazioni avverse più comunemente segnalate nei pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC sono state dolore addominale (7,8%), diarrea (5,9%), nausea (3,6%) e vomito (1,1%). La maggior parte di queste reazioni avverse gastrointestinali è stata di gravità da lieve a moderata e si è risolta senza l'interruzione del trattamento con naldemedina. Un caso grave di dolore addominale e un caso grave di nausea sono stati segnalati in pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC. Le reazioni avverse più comunemente segnalate nei pazienti oncologici con OIC sono state diarrea (24,5%) e dolore addominale (3,9%). La maggior parte di queste reazioni avverse gastrointestinali è stata di gravità da lieve a moderata e si è risolta con il trattamento. Due casi gravi di diarrea sono stati segnalati in pazienti oncologici con OIC. **Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse con naldemedina 200 microgrammi compresse, in pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC e in pazienti oncologici con OIC, segnalate negli studi clinici, sono presentate nelle tabelle in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza in pazienti con dolore cronico non oncologico e stipsi indotta da oppioidi

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^a	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale ^b Nausea Vomito			Perforazione gastrointestinale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sindrome di astinenza da oppioidi		

^aUna segnalazione grave di reazione di ipersensibilità è stata osservata negli studi clinici con naldemedina. Il paziente si è ripreso dopo l'interruzione dello studio. ^bTermini preferiti MedDRA: dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore e fastidio addominale.

Tabella 2. Reazioni avverse presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza in pazienti oncologici con stipsi indotta da oppioidi

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Dolore addominale ^a		Perforazione gastrointestinale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Sindrome di astinenza da oppioidi	

^aTermini preferiti MedDRA: dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore e fastidio addominale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate *Sindrome di astinenza da oppioidi* Possibile astinenza da oppioidi, definita come almeno tre reazioni avverse potenzialmente correlate ad astinenza da oppioidi verificatesi lo stesso giorno e non correlate unicamente all'apparato gastrointestinale, si è manifestata nello 0,8% (9/1.163) dei pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC che assumevano naldemedina, rispetto allo 0,2% (2/1.165) dei pazienti che assumevano placebo, indipendentemente dal trattamento di mantenimento con oppioidi, e nello 0,6% (1/155) dei pazienti oncologici con OIC che assumevano naldemedina 200 microgrammi, rispetto allo 0% (0/152) dei pazienti che assumevano placebo. I sintomi comprendevano, ma non erano limitati a, iperidrosi, brividi, lacrimazione aumentata, vampata di calore/rossore, piresia, starnuto, sensazione di freddo, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, artralgia, mialgia e tachicardia (vedere paragrafo 4.4). *Patologie gastrointestinali* Dolore addominale, diarrea, nausea e vomito sono state le reazioni avverse più comunemente segnalate negli studi clinici condotti in pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC e in pazienti oncologici con OIC. La maggior parte di queste reazioni avverse gastrointestinali è stata di severità lieve o moderata e si è risolta con il trattamento. Il tasso di interruzione dovuto ad eventi avversi gastrointestinali emergenti dal trattamento con naldemedina 200 microgrammi, rispetto al placebo, è stato rispettivamente del 3,2% e 1% nei pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC, e rispettivamente del 4,5% e 0% per i pazienti oncologici con OIC. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> **4.9 Sovradosaggio** Volontari sani Una dose singola di naldemedina fino a 100 mg e dosi ripetute fino a 30 mg/die per 10 giorni sono state somministrate a volontari sani negli studi clinici. Sono stati osservati aumenti dose-

dipendenti delle reazioni avverse di natura gastrointestinale, inclusi dolore addominale, diarrea e nausea. Le reazioni sono state di gravità lieve o moderata e si sono risolte. Pazienti con OIC Una dose singola di naldemedina (da 0,01 mg a 3 mg) e dosi ripetute di 0,4 mg/die sono state somministrate a pazienti con OIC negli studi clinici. Un paziente che ha assunto una dose singola di naldemedina da 1 mg ha manifestato grave sindrome di astinenza da farmaco, comprendente nausea e crampi allo stomaco, ed è stato trattato con esomeprazolo e ondansetron per la nausea e midazolam cloridrato per i crampi allo stomaco. I sintomi si sono risolti. Negli studi clinici, i pazienti con OIC trattati con 0,4 mg/die (il doppio della dose raccomandata) nell'arco di 4 settimane hanno presentato una maggiore incidenza di reazioni avverse al farmaco di natura gastrointestinale, inclusi diarrea e dolore addominale, spesso entro 1-2 giorni dalla somministrazione iniziale. Gestione Non esiste un antidoto specifico per la naldemedina. Naldemedina non viene eliminata dall'organismo mediante emodialisi. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare potenziali segni e sintomi di sindrome di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.4) e ricevere terapie di supporto appropriate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: farmaci per la stipsi, antagonisti dei recettori oppioidi periferici, codice ATC: A06AH05. Meccanismo d'azione Naldemedina è un'antagonista degli oppioidi che si lega ai recettori oppioidi μ , δ e κ . Naldemedina funziona come antagonista dei recettori oppioidi μ ad azione periferica, in tessuti quali il tratto gastrointestinale, riducendo così gli effetti costipanti degli oppioidi senza invertirne gli effetti mediati dal sistema nervoso centrale (SNC). Naldemedina è un derivato di naltrexone, a cui è stata aggiunta una catena laterale che aumenta il peso molecolare e l'area di superficie polare, riducendone così la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE); la penetrazione di naltrexone a livello del SNC si prevede trascurabile alla dose raccomandata. Inoltre, naldemedina è un substrato del trasportatore di efflusso P-glicoproteina (P-gp), che può anche essere coinvolto nel ridurre la penetrazione di naldemedina nel SNC. Sulla base di questi dati, si prevede che naldemedina eserciti i propri effetti anticonstipanti sugli oppioidi, senza invertirne gli effetti analgesici mediati dall'SNC. Efficacia e sicurezza clinica L'efficacia e la sicurezza di naldemedina sono state stabilite in pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC e in pazienti oncologici con OIC. *Studi clinici in pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC* La sicurezza e l'efficacia di naldemedina sono state valutate in due studi identici della durata di 12 settimane randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (Studi V9231 e V9232), in cui naldemedina è stata utilizzata senza lassativi, e in un terzo studio a lungo termine della durata di 52 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio V9235), in cui naldemedina è stata utilizzata con o senza lassativi stabili in pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC. Erano eleggibili a partecipare pazienti trattati con oppioidi a una dose giornaliera stabile equivalente di morfina di ≥ 30 mg per almeno 4 settimane prima dell'arruolamento e con OIC auto-riferita. Negli Studi V9231 e V9232, l'OIC è stata confermata in un periodo preliminare di 2 settimane ed era definita come non più

di 4 movimenti intestinali spontanei (*Spontaneous Bowel Movements*, SBM) totali, nell'arco di 14 giorni consecutivi, e <3 SBM in una data settimana con almeno il 25% degli SBM associati a una o più delle seguenti condizioni: (1) sforzo, (2) feci dure o grumose, (3) sensazione di evacuazione incompleta e (4) sensazione di ostruzione/blocco anorettale. Nello Studio V9235, l'OIC è stata confermata attraverso un periodo preliminare di 2 settimane ed era definita come non più di 4 SBM totali nell'arco di 14 giorni consecutivi, e <3 SBM in una data settimana. Un SBM era definito come un movimento intestinale senza assunzione di lassativo di salvataggio nelle 24 ore precedenti. Negli Studi V9231 e V9232, i pazienti dovevano in alternativa non essere in trattamento con lassativi oppure essere disposti a interrompere i lassativi al momento dello Screening e a utilizzare solo i lassativi di salvataggio forniti durante i periodi di Screening e di Trattamento. Tutti i partecipanti allo studio avevano assunto in precedenza lassativi per il trattamento dell'OIC. Nello Studio V9235, ai pazienti in regime stabile di lassativo allo screening (52,4%) è stato consentito di continuare l'uso dello stesso regime senza modifiche per tutta la durata dello studio. Nei periodi preliminare e di trattamento per tutti i tre studi, è stato usato bisacodile come lassativo di salvataggio se i pazienti non avevano movimenti intestinali da 72 ore, con la possibilità di ricorrere una sola volta ad un clistere in assenza di movimenti intestinali dopo 24 ore dall'assunzione di bisacodile. I pazienti con evidenza di anomalie strutturali significative del tratto gastrointestinale non sono stati arruolati in questi studi. In totale, 547 pazienti nello Studio V9231, 551 pazienti nello Studio V9232 e 1.246 pazienti nello Studio V9235 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 200 microgrammi di naldemedina o placebo una volta al giorno per 12 settimane per gli Studi V9231 e V9232, e per 52 settimane per lo Studio V9235. Negli Studi V9231, V9232 e V9235, l'età media dei soggetti in questi tre studi era 53,2 anni; il 14,8% aveva 65 anni di età o più, il 62,0% era costituito da donne e l'80,2% era bianco. Nello Studio V9231, i tre tipi più comuni di dolore erano dolore dorsale (62,0%), dolore al collo (8,3%) e osteoartrite (5,3%). Nello Studio V9232, erano dolore dorsale (53,6%), dolore (10,2%) e artralgia (7,8%). Nello Studio V9235, i tre tipi più comuni di dolore erano dolore dorsale (58,0%), osteoartrite (9,5%) e dolore al collo (8,1%). Prima dell'arruolamento, i pazienti utilizzavano il loro oppioide corrente in media da 5 anni. I pazienti che hanno partecipato agli Studi V9231, V9232 e V9235 assumevano una vasta gamma di oppioidi. La dose media equivalente di morfina giornaliera di oppioidi al basale era 132,42 mg, 120,93 mg e 122,06 mg al giorno rispettivamente per gli Studi V9231, V9232 e V9235. Gli SBM medi al basale erano 1,31, 1,17 e 1,60, rispettivamente per gli Studi V9231, V9232 e V9235. L'endpoint primario per gli Studi V9231 e V9232 era la proporzione di responder SBM, definita come: ≥ 3 SBM alla settimana e una variazione rispetto al basale di ≥ 1 SBM alla settimana, per almeno 9 delle 12 settimane di studio e 3 delle ultime 4 settimane. L'endpoint primario di efficacia per lo Studio V9235 era la variazione della frequenza settimanale di movimenti intestinali, dal basale alle Settimane 12, 24, 36 e 52. Vi è stata una differenza statisticamente significativa per il gruppo di trattamento con naldemedina, rispetto al placebo, per l'endpoint primario negli Studi V9231 e V9232 (vedere Tabella 3). Negli Studi V9231 e V9232 vi erano 4 endpoint secondari (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Esiti clinici per gli studi V9231 e V9232

	V9231		V9232	
	Naldemedina (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedina (N = 276)	Placebo (N = 274)
Proporzione di responder SBM	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Differenza di trattamento	13,0% (IC al 95%: 4,8%, 21,3%, p = 0,0020*)		18,9% (IC al 95%: 10,8%, 27,0%, p < 0,0001*)	
Variazione della frequenza settimanale di SBM (media dei minimi quadrati)				
Dal basale alle ultime 2 settimane di trattamento**	3,42	2,12	3,56	2,16
Dal basale alla settimana 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
Variazione della frequenza settimanale di CSBM (media dei minimi quadrati)				
Dal basale alle ultime 2 settimane di trattamento**	2,58	1,57	2,77	1,62
Variazione della frequenza settimanale di SBM senza sforzo (media dei minimi quadrati)				
Dal basale alle ultime 2 settimane di trattamento***	1,46	0,73	1,85	1,10

IC = intervallo di confidenza;

*Statisticamente significativo: valori basati sul test di Cochran-Mantel-Haenszel.

** p < 0,0001. *** p = 0,0003 per lo studio V9231 e p = 0,0011 per lo studio V9232.

Per lo Studio V9235, l'efficacia di naldemedina rispetto al placebo è stata valutata come endpoint secondario dalla frequenza di movimenti intestinali, come riportato nella Tabella 4.

Tabella 4. Variazione della frequenza settimanale di movimenti intestinali dal basale a ciascuna visita (media dei minimi quadrati) Popolazione ITT nello Studio V9235

	Naldemedina (N = 621)	Placebo (N = 620)
Frequenza media di movimenti intestinali al basale	2,02	2,02
Variazione della frequenza settimanale di movimenti intestinali		
Settimana 12*	3,70	2,42
Settimana 24*	3,77	2,77
Settimana 36*	3,88	2,88
Settimana 52*	3,92	2,92

* p nominale $\leq 0,0001$.

L'efficacia e la sicurezza sono state valutate anche nei responder inadeguati ai lassativi (*Laxative Inadequate Responders*, LIR) e nei sottogruppi non-LIR. Negli Studi V9231 e V9232, venivano considerati LIR i pazienti che, sulla base dei medicinali concomitanti documentati, erano in terapia con lassativi prima dell'ingresso nello

studio e che ne avevano interrotto l'uso entro i 30 giorni precedenti lo Screening, ed avevano OIC auto-riferita. Inoltre, erano considerati non-LIR i pazienti che non erano in terapia con lassativi nei 30 giorni precedenti lo Screening e che avevano ricevuto solo il lassativo di salvataggio allo Screening o dopo lo Screening. Il numero di pazienti nei sottogruppi LIR e non-LIR era pari a 629 (naldemedina: 317 e placebo: 312) e a 451 (naldemedina: 223 e placebo: 228) per gli Studi V9231 e V9232 combinati. Tutti i partecipanti allo studio avevano assunto in qualche momento lassativi per il trattamento dell'OIC prima dell'ingresso negli studi V9231 o V9232. Nel sottogruppo LIR, è stata osservata una proporzione maggiore di responder con naldemedina (46,4%) rispetto al placebo (30,2%) e la differenza tra i gruppi (16,2%) è stata statisticamente significativa ($p < 0,0001$). Nel sottogruppo non-LIR, coerentemente con i risultati nel sottogruppo LIR, è stata osservata una proporzione maggiore di responder con naldemedina (54,3%) rispetto al placebo (38,9%) e la differenza tra i gruppi (15,6%) è stata statisticamente significativa ($p = 0,0009$). Per lo Studio V9235, i dati di efficacia a lungo termine, definita come variazione della frequenza di movimenti intestinali alla settimana 52 rispetto al basale, valutata come endpoint secondario, hanno evidenziato miglioramenti della frequenza di movimenti intestinali nei soggetti del gruppo trattato con naldemedina, rispetto ai soggetti del gruppo placebo, nei sottogruppi LIR (3,10 vs 1,90, $p = 0,0210$) e non-LIR (4,26 vs 3,39, $p = 0,1349$). *Studi clinici in pazienti oncologici con OIC* La sicurezza e l'efficacia di naldemedina sono state valutate inoltre in 2 studi randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo (V9222 e V9236), in pazienti oncologici con OIC. I soggetti dovevano essere in trattamento con oppioidi da ≥ 14 giorni prima dello Screening e dovevano ricevere una dose stabile. Gli studi prevedevano un Periodo di screening di 2 settimane, un Periodo di trattamento di 2 settimane e un Periodo di follow-up di 4 settimane. Per i pazienti in terapia con lassativi alla visita di Screening, la terapia doveva essere continuata a una dose stabile fino al termine del Periodo di trattamento. Ai pazienti era consentito ricevere uno o più lassativi di salvataggio, al bisogno, indipendentemente dal fatto che essi seguissero un regime con lassativi stabile al basale (eccetto entro 24 ore dall'inizio del Periodo di trattamento). Negli studi V9222 e V9236, l'OIC è stata confermata in un periodo preliminare di 2 settimane ed era definita come ≤ 5 SBM, nell'arco di 14 giorni consecutivi prima della randomizzazione, e ≥ 1 dei seguenti sintomi intestinali in $\geq 25\%$ di tutti i movimenti intestinali, indipendentemente dall'uso di lassativi di salvataggio: presenza di sforzo durante il movimento intestinale, sensazione di evacuazione incompleta, evacuazione di feci dure o piccoli granuli. Negli Studi V9222 e V9236, l'età media dei soggetti era 64,3 anni; il 51,8% aveva 65 anni di età o più, il 39,4% era costituito da donne e il 97,1% era giapponese. Naldemedina 200 microgrammi o placebo sono stati somministrati per 2 settimane ai pazienti oncologici con OIC. L'endpoint primario per lo Studio V9236 e l'endpoint secondario, senza aggiustamento per la molteplicità, per lo Studio V9222 erano la proporzione di responder SBM durante il Periodo di trattamento di 2 settimane. Un responder era definito come un paziente con una frequenza settimanale di SBM ≥ 3 e un aumento rispetto al basale di SBM settimanali ≥ 1 , durante il Periodo di trattamento di 2 settimane.

Tabella 5. Proporzione di responder SBM nei pazienti oncologici con OIC durante il periodo di trattamento di 2 settimane (Studi V9222 e V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedina (N = 58)	Placebo (N = 56)	Differenza di trattamento [IC al 95%]	Naldemedina (N = 97)	Placebo (N = 96)	Differenza di trattamento [IC al 95%]
Pazienti responder, 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%]
Valore p*			<0,0001			<0,0001

*Statisticamente significativo: valori basati sul test Chi-quadrato.

Popolazione pediatrica L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rizmoic in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** Naldemedina è assorbita con un tempo al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica pari a circa 0,75 ore a digiuno. La biodisponibilità assoluta di naldemedina non è stata stabilita. Si stima che la biodisponibilità assoluta di naldemedina sia compresa in un intervallo dal 20% al 56%. Il cibo non ha alcun effetto clinicamente significativo. Il picco di concentrazione plasmatica si è ridotto del 35% e il tempo al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica è stato ritardato da 0,75 ore a digiuno a 2,5 ore a stomaco pieno, mentre nessuna differenza significativa è stata osservata nell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo con l'assunzione di cibo. Sulla base di questi dati, naldemedina può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione** Naldemedina è altamente legata alle proteine sieriche, prevalentemente all'albumina sierica umana e, in misura minore, alla glicoproteina α -1 acida e alla γ -globulina, con un rapporto medio di legame alle proteine nell'uomo del 93,2%. Il volume di distribuzione apparente è circa 155 litri. **Biotrasformazione** Naldemedina è metabolizzata principalmente dal CYP3A in nor-naldemedina, con un contributo di minore entità dell'UGT1A3 a formare naldemedina 3-G. Dopo la somministrazione orale di naldemedina marcata con [14 C], il metabolita primario nel plasma è stata la nor-naldemedina, con un'esposizione relativa rispetto a naldemedina compresa tra circa il 9 e il 13%. Naldemedina 3-G era un metabolita minore nel plasma, con un'esposizione relativa rispetto a naldemedina inferiore al 3%. Naldemedina subisce inoltre una scissione nel tratto gastrointestinale, per formare benzamidina e acido carbossilico di naldemedina. Negli studi *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti, naldemedina non ha inibito i principali enzimi del CYP (inclusi gli isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o CYP4A11) e non è un inibitore dei trasportatori OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K o BSEP. Naldemedina non ha causato un'induzione significativa degli isoenzimi CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, non si prevede che il trattamento con naldemedina alteri la farmacocinetica dei medicinali somministrati in concomitanza che sono substrati di questi enzimi e trasportatori. **Eliminazione** L'emivita di eliminazione terminale apparente di naldemedina è di circa 11 ore, mentre la clearance totale apparente (CL/F) di naldemedina è pari a 8,4 L/h. Dopo la somministrazione

orale di naldemedina radiomarcata, rispettivamente il 57,3% e il 34,8% della dose sono stati escreti nelle urine e nelle feci per Ioxadiazolo-¹⁴C)-naldemedina e il 20,4% e il 64,3% della dose sono stati escreti, rispettivamente, come [carbonil-¹⁴C]-naldemedina nelle urine e nelle feci. Circa il 20% della dose di naldemedina viene escreto immodificato nelle urine. **Linearità/Non linearità** Il picco di concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo sono aumentati in modo quasi proporzionale alla dose nell'intervallo di dose da 0,1 a 100 mg. Un leggero accumulo (da 1 a 1,3 volte) per il picco di concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è stato osservato dopo la somministrazione di dosi multiple una volta al giorno, a digiuno, per 10 giorni. **Farmacocinetica in sottopopolazioni Età, sesso, peso corporeo ed etnia** Un'analisi di farmacocinetica di popolazione derivata dagli studi clinici con naldemedina non ha individuato un effetto clinicamente significativo di età, sesso, peso corporeo o etnia sulla farmacocinetica di naldemedina. La farmacocinetica di naldemedina nella popolazione pediatrica non è stata studiata (vedere paragrafo 4.2). **Compromissione renale** La farmacocinetica di naldemedina dopo la somministrazione di una dose singola di 200 microgrammi di naldemedina è stata studiata in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o grave, o con malattia renale allo stadio terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) che necessitavano di emodialisi, e confrontata con soggetti sani con funzione renale nella norma. La farmacocinetica di naldemedina è risultata simile tra i soggetti con compromissione renale lieve, moderata o grave, o i soggetti con ESRD che necessitavano di emodialisi, e i soggetti sani con funzione renale nella norma. Le concentrazioni plasmatiche di naldemedina in soggetti con ESRD che necessitavano di dialisi sono risultate simili quando naldemedina è stata somministrata prima o dopo l'emodialisi, indicando che naldemedina non viene eliminata dall'organismo con questa procedura. **Compromissione epatica** L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di una dose singola di 200 microgrammi di naldemedina è stato studiato in soggetti con compromissione epatica classificata come lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B) e confrontato con soggetti sani con funzione epatica nella norma. La farmacocinetica di naldemedina è risultata simile tra i soggetti con compromissione epatica lieve o moderata e i soggetti sani con funzione epatica nella norma. L'effetto della compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di naldemedina non è stato valutato. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e sviluppo embrio-fetale. Nello studio sulla fertilità e il primo sviluppo embrionale nel ratto, un prolungamento della fase di estrale è stato osservato a 10 mg/kg/die, ma non è stato osservato a 1 mg/kg/die (12 volte l'esposizione [AUC_{0-24hr}]) nell'uomo a una dose orale di 200 microgrammi). L'effetto sul ciclo estrale non è considerato clinicamente pertinente alla dose terapeutica proposta. Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive maschili o femminili a una dose fino a 1.000 mg/kg/die (oltre 16.000 volte l'esposizione [AUC_{0-24hr}]) nell'uomo a una dose orale di 200 microgrammi). Nello studio sullo sviluppo pre- e postnatale nel ratto, una madre è morta al momento del parto a una dose di

1.000 mg/kg/die, mentre scarso allattamento, soppressione dell'incremento del peso corporeo e riduzione del consumo di cibo sono stati osservati a 30 e 1.000 mg/kg/die. Riduzioni dell'indice di vitalità al Giorno 4 dopo la nascita sono state osservate a 30 e 1.000 mg/kg/die, mentre basso peso corporeo e ritardato dispiegamento del padiglione auricolare sono stati osservati a 1.000 mg/kg/die nei cuccioli. Non vi sono stati effetti avversi sullo sviluppo pre- e postnatale a 1 mg/kg/die (12 volte l'esposizione [AUC_{0-24hr}]) nell'uomo a una dose orale di 200 microgrammi). Il passaggio transplacentare di radioattività derivata da [carbonil-¹⁴C]-naldemedina è stato osservato in femmine di ratto gravide. La radioattività derivata da [carbonil-¹⁴C]-naldemedina è stata escreta nel latte nei ratti in allattamento. Negli studi di tossicità giovanile condotti nei ratti, agli stessi livelli di dose, l'esposizione negli animali giovani (10° giorno post-natale) è risultata aumentata rispetto agli animali adulti (da 2,3 a 7,4 volte). Nuovi rilievi istopatologici sono stati osservati a tutte le dosi testate nelle femmine di ratto, nelle ovaie (follicoli terziari/cisti luteiniche), oltre a cicli estrali irregolari, iperplasia della ghiandola mammaria e mucificazione vaginale già osservati negli animali adulti (la dose minima testata corrispondeva a un margine di esposizione di 6 o superiore, a seconda dell'età dei cuccioli). È stata osservata inoltre apertura vaginale anticipata di tre giorni, indicativa di un esordio precoce della maturità sessuale, ma solo a esposizioni elevate ritenute sufficientemente superiori all'esposizione umana massima, a una dose orale di 200 microgrammi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo della compressa Mannitolo, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato. Film di rivestimento Ipromellosa, Talco, Ossido di ferro giallo [E172].

6.2 Incompatibilità Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio contenente 7, 10 o 14 compresse rivestite con film. Confezioni da 7, 10, 28, 30, 84 o 100 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 febbraio 2019.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

30 Gennaio 2020.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Confezione	A.I.C.	Classe	Regime di fornitura	Prezzo al pubblico
Rizmoic 200 microgrammi compresse rivestite con film - 28 compresse	047626027/E	A - Nota AIFA 90	RR	€ 93,81*

* Al lordo delle riduzioni previste per legge

PERCHÉ LA STIPSI NON COMPROMETTA
L'EFFICACIA ANALGESICA DURANTE
IL TRATTAMENTO CON OPIACEI¹

**Rizmoic**[®]
(naldemedina)



**UNA COMPRESSA AL GIORNO PER IL TRATTAMENTO DELLA
STIPSI INDOTTA DA OPIOIDI (OIC) NEI PAZIENTI ADULTI CHE
SONO STATI TRATTATI IN PRECEDENZA CON UN LASSATIVO²**



Una compressa
al giorno (200 µg).²



RIZMOIC[®] può
essere assunto IN
QUALUNQUE MOMENTO
DELLA GIORNATA.^{#2}



RIZMOIC[®] può
essere assunto
CON O SENZA
CIBO.²



RIZMOIC[®] può
essere usato
CON O SENZA
LASSATIVI.²

[#]Ma si raccomanda di assumerlo ogni giorno alla stessa ora.
OIC: Opioid-Induced Constipation, stipsi indotta da oppioidi.

Classe: A - Nota AIFA 90

Regime di dispensazione:
medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

Prezzo:
€ 93,81 (al lordo delle riduzioni previste per legge)

NOTA 90
La prescrizione a carico del SSN è limitata
alle seguenti condizioni:³

- **soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei** secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:
 - terapia cronica e continuativa con oppiacei
 - resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)³

BIBLIOGRAFIA

1. Bell TJ et al. Pain Med. 2009 Jan;10(1) 2. RCP RIZMOIC[®], versione corrente. 3. Nota AIFA 90, GU 111 del 30 aprile 2020.

Codice PP-IT-NAL-0050. Depositato in AIFA in data 10/02/2022 – RCP incluso.