TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Anno III - N. 1, marzo 2020

PATIENT *and* CLINICAL PRACTICE

NALDEMEDINA E TRATTAMENTO DELLA STIPSI INDOTTA DA OPPIOIDI

a cura di:

RENATO VELLUCCI
Struttura di Cure Palliative e Terapia del Dolore,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

follow us
www.patientandclinicalpractice.com

Sinergie
Edizioni scientifiche

Editore
SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile
Mauro Rissa

Direttore scientifico
Arrigo F.C. Cicero

Redazione scientifica
SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione
SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione
SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa
Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura
5.000 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 203 del 11/07/2018.

ISSN 2611-8688

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o conservata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi sistema elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, registrazioni o altro, senza una autorizzazione scritta dell'Editore.

Sebbene le dosi dei farmaci e gli altri dati qui riportati siano stati accuratamente controllati dagli Autori, la responsabilità finale resta al medico che li prescrive.

L'Editore e gli Autori non possono essere considerati responsabili di eventuali errori o conseguenze derivate dall'uso delle nozioni qui contenute.

Qualsiasi prodotto eventualmente citato in questa pubblicazione deve essere utilizzato secondo la posologia stabilita dalla casa farmaceutica produttrice.

Gli Autori non hanno espresso alcuna opinione sui farmaci ancora in corso di studio.

INDICE

NALDEMEDINA E TRATTAMENTO DELLA STIPSI INDOTTA DA OPPIOIDI

INTRODUZIONE pag. 4

VALUTAZIONE DELLA DISFUNZIONE INTESTINALE INDOTTA DA OPPIOIDI pag. 5

L'IMPATTO DEGLI ANALGESICI OPPIACEI SULLA FUNZIONALITÀ DEL TRATTO GASTROINTESTINALE pag. 6

TRATTAMENTO DELL'OIC CON ANTAGONISTI COMPETITIVI pag. 7

LE NOVITÀ NEL TRATTAMENTO DELL'OIC: LA NALDEMEDINA pag. 8

MECCANISMO D'AZIONE pag. 8

FARMACOCINETICA pag. 8

NALDEMEDINA NEGLI STUDI PRECLINICI E PREREGISTRATIVI pag. 10

NALDEMEDINA NEI PAZIENTI NON ONCOLOGICI pag. 10

NALDEMEDINA NEI PAZIENTI ONCOLOGICI pag. 12

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE pag. 13

NALDEMEDINA E TRATTAMENTO DELLA STIPSI INDOTTA DA OPPIOIDI

Renato Vellucci
Struttura di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

INTRODUZIONE

Il dolore, acuto o cronico, oncologico o non-oncologico, è spesso trattato con oppiacei che possono essere efficaci per alleviarlo, ma comportano il rischio di effetti indesiderati (EA) che possono ridurre la qualità della vita dei pazienti (QoL, quality of life) e aumentare i costi dell'assistenza sanitaria[1]. Lo stesso si verifica quando un oppiaceo è utilizzato nella terapia sostitutiva o di disassuefazione.

Gli EA più comunemente osservati, durante la terapia analgesica con oppiacei (OAT, *opioid analgesic therapy*) sono sedazione, nausea, vomito, stipsi, ritenzione urinaria e prurito. Poiché gli oppioidi agiscono legandosi ai recettori μ (mu), κ (kappa) e δ (delta) presenti non solo nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) ma anche nel tratto gastrointestinale, l'azione a tale livello è causa di effetti indesiderati quali secchezza delle fauci, reflusso gastroesofageo, vomito, gonfiore, dolore addominale, anoressia, feci dure, stipsi ed evacuazione incompleta che vengono identificati come disfunzione intestinale indotta da oppioidi (OIBD, *opioid-induced bowel dysfunction*).

La stipsi indotta da oppioidi (OIC, *opioid-induced constipation*) è uno dei sintomi più frequenti dell'OIBD, con una prevalenza dell'81%[2].

L'OIC è definita come una modifica in seguito all'inizio di una terapia con oppiacei delle abitudini intestinali e degli schemi di defecazione, in termini di:

- Riduzione della frequenza intestinale
- Sviluppo o peggioramento dello sforzo
- Sensazione di evacuazione incompleta
- Percezione del paziente di distress correlato alle abitudini intestinali[3].

Gli effetti collaterali gastrointestinali (GI) rappresentano un problema considerevole, in termini di frequenza e gravità, sia per i pazienti con dolore moderato e grave che per quelli in terapia sostitutiva per la dipendenza, trattati con oppiacei.

L'OIC e gli altri effetti indesiderati GI sono infatti osservati nel 40-90% dei pazienti[4]; la prevalenza varia tra il 60% e il 90% nei soggetti affetti da cancro, tra il 40% e il 60% nei pazienti con dolore non oncologico e fino al 91,7% dei casi (53% con stipsi di grado da moderato a severo) nei pazienti in terapia sostitutiva oppioide[2,5,6]. Il motivo di questa ampia variabilità di risultati risiede nella diversità dei parametri e della definizione standard per valutare l'OIC.

Il termine OIBD sarebbe preferibile a OIC perché questa definizione coinvolge l'intero apparato gastrointestinale e si riferisce a una vasta gamma di sintomi, tra cui dolore, affaticamento, flatulenza, stress e durata della stipsi, non inferiore a 7 giorni, come identificato nell'indice di funzionalità intestinale (BFI, *bowel function index*)[7].

Gli effetti collaterali indotti dagli oppioidi possono limitarne il dosaggio, influenzando così il controllo del dolore, che unitamente agli effetti indesiderati stessi può ridurre notevolmente la QoL dei pazienti. In particolare, la stipsi è uno dei motivi più comuni per cui i pazienti evitano o smettono di usare oppiacei, compromettendo l'efficacia dell'analgesia.

A differenza di molti altri effetti indesiderati indotti dagli oppiacei, quali nausea e sedazione, i pazienti raramente sviluppano una tolleranza agli effetti indesiderati intestinali. È stato osservato che circa un terzo dei pazienti in terapia con oppiacei riduceva o saltava le dosi di farmaco o, nel 35% dei casi, interrompeva la terapia per ottenere sollievo dagli effetti indesiderati del trattamento e facilitare i movimenti intestinali. Di questi pazienti che hanno modificato l'assunzione di oppiacei, oltre il 90% ha riportato un aumento del dolore, che a sua volta ha avuto un impatto negativo sulla QoL[2].

VALUTAZIONE DELLA DISFUNZIONE INTESTINALE INDOTTA DA OPPIOIDI

Sono in uso diverse scale per valutare la disfunzione intestinale indotta da oppioidi e monitorare la risposta al trattamento.
L'OIC viene infatti spesso sottovalutata e gestita solo in fase avanzata, pertanto, il coinvolgimento del paziente è fondamentale per valutare l'efficacia di un trattamento e la necessità di personalizzazione delle terapie. Uno degli strumenti per promuovere il coinvolgimento del paziente, che può essere utilizzato anche a casa, è il diario di funzionalità intestinale (*Bowel Function Diary*)[8], che traccia il trattamento della stipsi, il momento in cui si è verificato il movimento intestinale, l'entità dello sforzo e dello svuotamento, i sintomi e l'uso di lassativi prima e dopo la prescrizione della terapia con oppiacei. Le scale di misurazione validate vengono tuttavia raramente adottate nella pratica clinica[9].
Un esempio è il questionario BFI[2] e il PAC-SYM (*Patient Assessment of Constipation Symptom Questionnaire*, questionario di valutazione del paziente sui sintomi della stipsi)[10].
Il **BFI** è un questionario somministrato dal clinico composto da tre indicatori, progettato per una semplice valutazione della stipsi indotta da oppioidi in pazienti oncologici e non-oncologici affetti da dolore cronico.
I tre indicatori, facilità di defecazione, sensazione di evacuazione intestinale incompleta e giudizio personale sulla stipsi, sono valutati su una scala numerica da 0 a 100. Una variazione sul BFI ≥12 punti rappresenta una variazione clinicamente significativa della stipsi.

> Circa un terzo dei pazienti in terapia con oppiacei riduce o salta le dosi di farmaco o interrompe la terapia al fine di ottenere sollievo dagli effetti indesiderati indotti dagli stessi, facilitando il movimento intestinale.

Il **PAC-SYM** è uno strumento che definisce la stipsi in base a sintomi rettali, caratteristiche delle feci e sintomi addominali[10].
Il questionario è progettato per valutare l'esperienza del paziente nell'arco di due settimane, misurando i sintomi e la gravità della stitichezza. Si tratta di un questionario auto-riferito composto da 12 *item* suddivisi in tre settori: addominale, rettale e fecale, con risposte valutate su una scala Likert a 5 punti utile a comprendere la gravità della stipsi. Il punteggio totale varia da 0 a 48: un punteggio basso indica che il paziente soffre di sintomi di gravità inferiore[11].
Sebbene la stipsi indotta da oppioidi sia l'effetto collaterale gastrointestinale più comune causato da questi farmaci, è importante sapere che molti pazienti soffrono di sintomi in tutto il tratto gastrointestinale. Prima di iniziare il trattamento, o comunque durante le valutazioni del paziente, è dunque necessario conoscere la sua storia clinica completa per definire quando è iniziata la stipsi, analizzare le abitudini alimentari e lo stile di vita, valutare gli altri farmaci assunti, la frequenza delle defecazioni e i sintomi addominali. Durante l'attività clinica la Scala Bristol Stool Form, che classifica le forme delle feci in sette gruppi, può essere utile per aiutare i pazienti a descrivere la consistenza delle loro feci[12].
I criteri diagnostici dell'OIC sono stati incorporati nei criteri di Roma IV per i disturbi del colon-retto e includono sintomi nuovi o in peggioramento della stipsi quando viene ini-

ziata, modificata o incrementata una terapia con oppiacei.
I pazienti con OIC devono presentare ≥2 dei seguenti sintomi:

a. Sforzo in più di un quarto (25%) delle defecazioni
b. Feci granulose e dure (BSFS 12) in più di un quarto (25%) delle defecazioni
c. Sensazione di evacuazione incompleta in più di un quarto (25%) delle defecazioni
d. Sensazione di ostruzione/blocco anorettale in più di un quarto (25%) delle defecazioni
e. Manovre manuali per facilitare in più di un quarto (25%) delle defecazioni (es. evacuazione digitale, supporto del pavimento pelvico)
f. Meno di tre evacuazioni spontanee a settimana[3,13].

L'IMPATTO DEGLI ANALGESICI OPPIACEI SULLA FUNZIONALITÀ DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Gli effetti degli oppiacei nell'intestino sono mediati dai recettori μ, δ e κ e gli oppioidi endogeni inibiscono sia le attività motorie propulsive che quelle secretorie[14]. L'efficacia degli oppiacei e l'OIBD potrebbero essere condizionate da diversità e polimorfismi genetici[15]. L'uso di oppiacei induce un rallentamento del transito gastrointestinale per effetti sia centrali che periferici. Tuttavia, l'azione periferica degli oppiacei sembra essere predominante.
I recettori degli oppioidi μ, δ e κ sono situati nella parete intestinale nel plesso mioenterico e sottomucoso. I recettori μ regolano la motilità gastrointestinale, δ e κ gli aspetti secretivi[16]. La stimolazione endogena ed esogena dei recettori μ inibisce le vie neurali eccitatorie e inibitorie che portano conseguentemente a una depressione delle contrazioni peristaltiche e ad un aumento della funzione muscolare del tratto gastrointestinale, accrescendo il tono muscolare a riposo e influenzando lo spasmo e la motilità non propulsiva. L'effetto degli oppiacei agonisti dei recettori μ enterici è già evidente a basse dosi, per questo motivo non è efficace la riduzione del dosaggio di oppiacei in presenza di OIBD.
Questi meccanismi, responsabili della riduzione della pressione dello sfintere esofageo inferiore (aumento del rischio di vomito e dispepsia), migliorano il rilassamento gastrico, aumentano il tono pilorico (inibizione dello svuotamento gastrico)[17], e il tono dello sfintere anale e ileocecale, compromettendo così il riflesso della defecazione[18] (Tabella 1).

Tabella 1 - Effetto degli oppiacei sugli agonisti dei recettori μ enterici

Sito d'azione	Effetto farmacologico	Effetto clinico
Stomaco	• Riduzione della motilità • Riduzione del tono pilorico	• Anoressia • Vomito
Intestino tenue	• Riduzione della secrezione pancreatica e biliare • Propulsione ridotta • Aumento dell'assorbimento dei liquidi	• Digestione lenta • Ritardo nell'assorbimento del farmaco • Feci dure e secche
Intestino crasso	• Propulsione ridotta • Aumento delle contrazioni non propulsive • Aumento dell'assorbimento dei liquidi	• Gonfiore addominale, evacuazione incompleta e stipsi • Spasmo, dolore • Feci dure e secche
Ano	• Tono dello sfintere aumentato	• Evacuazione incompleta

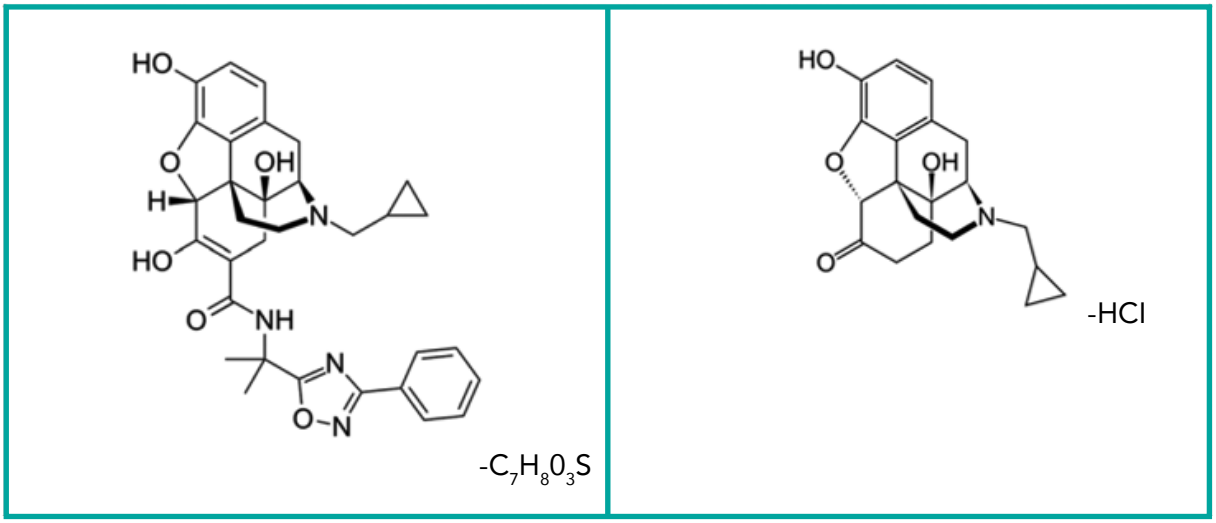
L'attività del sistema nervoso simpatico è aumentata dagli oppiacei che causano la diminuzione della secrezione. Il rilascio di acetilcolina è inibito dagli oppioidi e provoca la diminuzione della produzione di saliva (secchezza delle fauci).
Il blocco del rilascio del neurotrasmettitore da parte degli oppioidi induce una diminuzione della secrezione di ioni cloruro e acqua[19], pertanto la secrezione e l'assorbimento intestinale si riducono insieme alla secrezione gastrica e pancreatica-biliare[20] (Figura 2). Inoltre, la riduzione della motilità intestinale aumenta la permanenza delle feci nell'intestino e determina un maggiore assorbimento di acqua.
La ridotta secrezione liquida intestinale provoca una diminuzione del volume fecale che ha un effetto deleterio sulla motilità e sui riflessi intrinseci, regolando le contrazioni propulsive[21]. Gli oppiacei sono assunti da un ampio numero di pazienti oncologici e non-oncologici affetti da dolore cronico.
Anche se è ragionevole che l'effetto negativo a livello psicofisico degli effetti indesiderati potrebbe essere maggiore nell'ambito delle cure palliative, la condizione dei pazienti sottoposti a terapia cronica con oppiacei a causa di dolore muscoloscheletrico o neuropatico e dei pazienti in terapia sostitutiva per la dipendenza da oppiacei non deve essere sottovalutata. La stipsi più di altri effetti indesiderati può influenzare significativamente le opzioni e le scelte terapeutiche.

La stimolazione endogena ed esogena dei recettori μ inibisce le vie neurali eccitatorie e inibitorie che portano conseguentemente a:
- una depressione delle contrazioni peristaltiche e inutile essendo un elenco
- un aumento della funzione muscolare del tratto gastrointestinale, accrescendo il tono muscolare a riposo e influenzando lo spasmo e la motilità non propulsiva
- una riduzione della secrezione e dell'assorbimento dei liquidi intestinali

TRATTAMENTO DELL'OIC CON ANTAGONISTI COMPETITIVI

Il trattamento farmacologico dell'OIC è attualmente molto ampio, spaziando da antagonisti del recettore degli oppioidi, lassativi, procinetici e secretagoghi. Il trattamento con lassativi è molto comune e ampiamente raccomandato anche dalle Linee Guida, tuttavia, oltre a non influenzare il meccanismo alla base del fenomeno ed essere inefficaci in

Figura 1 - Struttura chimica di naldemedina e naltrexone



Naldemedina **Naltrexone**

più del 50% dei pazienti, il loro uso è gravato da effetti indesiderati che sono scarsamente tollerati dai pazienti[22].
Secondo le Linee Guida ESMO per la pratica clinica, i lassativi sono raccomandati come terapia di prima linea per la gestione dell'OIC in tutti i pazienti che assumono analgesici oppiacei (a meno che non siano specificamente controindicati) mentre nell'OIC non risolta, gli antagonisti del recettore μ degli oppioidi ad azione periferica (PAMORA, *peripherally acting μ-opioid receptor antagonists*) sono considerati efficaci[1].
Alla luce di quanto illustrato finora, è chiaro che l'utilizzo di farmaci non specificamente mirati alla causa dell'OIC è spiegabile solo con una logica di contenimento dei costi sanitari diretti, a cui potrebbe tuttavia seguire un aumento dei costi indiretti a causa della scarsa efficacia dei trattamenti con lassativi.

LE NOVITÀ NEL TRATTAMENTO DELL'OIC: LA NALDEMEDINA

I PAMORA sono una classe di farmaci che prende di mira il meccanismo alla base dell'OIC senza influenzare gli effetti analgesici mediati dagli oppiacei, riducendo notevolmente la stimolazione dei recettori μ nel tratto gastrointestinale[23].
I PAMORA a fronte di una minima penetrazione della barriera emato-encefalica, si legano ai recettori degli oppioidi nel tratto gastrointestinale, riducendo di conseguenza l'OIC senza influenzare l'analgesia[22]. Il PAMORA più recentemente introdotto sul mercato è la naldemedina.
La naldemedina è molto simile al naltrexone e la sua struttura chimica le impedisce di attraversare la barriera emato-encefalica (Figura 1). Per i suddetti motivi non si verifica alcun antagonismo sugli effetti centrali degli oppioidi, in particolare sull'analgesia.
La naldemedina è approvata in diversi paesi europei per il trattamento di pazienti adulti affetti da stipsi indotta da oppioidi (OIC).

MECCANISMO D'AZIONE

La naldemedina possiede una elevata affinità di legame ed una potente attività antagonista sui recettori μ, δ e κ degli oppioidi nel sistema nervoso enterico (Figura 2). Inoltre possiede una lenta cinetica di associazione e dissociazione dal recettore μ, determinando un notevole miglioramento della stipsi[24,25].
La naldemedina è anche un substrato della P-glicoproteina (P-gp). Questa proprietà fa sì che la penetrazione del farmaco nel sistema nervoso centrale sia trascurabile ai dosaggi raccomandati, limitando la potenziale interferenza con l'analgesia oppioide mediata centralmente[25].
La naldemedina è in grado di migliorare i movimenti intestinali sia piccoli che grandi anche nei pazienti con OIC cronica. Inoltre, non essendo stato osservato alcun circolo enteroepatico degli acidi biliari in modelli di ratti cannulati a cui era stata somministrata [carbonil-^{14}C]-naldemedina, è possibile sostenere che gli effetti predominanti della naldemedina sul plesso mienterico siano associati alla circolazione sistemica, piuttosto che al sistema nervoso centrale e all'effetto diretto sul lume intestinale (Figura 2).

La naldemedina possiede:
- elevata affinità di legame
- potente attività antagonista sui recettori μ, δ e κ degli oppioidi
- lenta cinetica di associazione e dissociazione dal recettore μ, determinando un notevole miglioramento della stipsi
-è substrato per la P-glicoproteina

FARMACOCINETICA

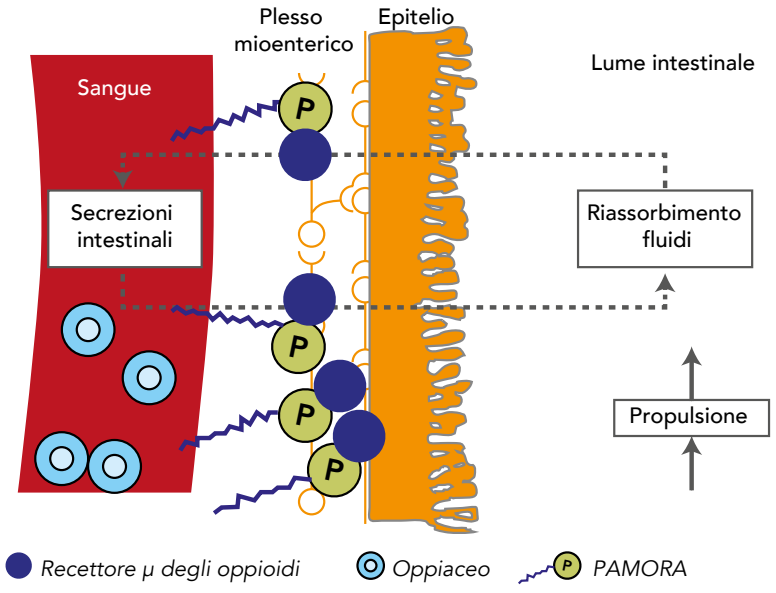
A stomaco vuoto la naldemedina viene rapidamente assorbita, raggiungendo il picco plasmatico (Cmax) in circa 45 minuti. Somministrata con il cibo, il Cmax della naldemedina diminuisce del 35% e il Tmax aumenta a 2,5 ore, ma l'AUC (area sottesa alla curva) rimane simile a quella osservata a digiuno, infatti non è stata evidenziata nessuna differenza significativa in termini di AUC tra l'assunzione a digiuno o con il cibo. Pertanto, la naldemedina può essere assunta con o sen-

La farmacocinetica della naldemedina non cambia con il cibo, sesso, età, razza, peso:
- non è stata evidenziata nessuna differenza significativa in termini di AUC (area sotto la curva) tra l'assunzione a digiuno o con il cibo. Pertanto, la naldemedina può essere assunta con o senza cibo
- sesso, razza, peso corporeo ed età non hanno effetti sulla farmacocinetica della naldemedina

Il trattamento con naldemedina non ha compromesso l'analgesia né ha causato sintomi di astinenza da oppiacei.

za cibo[26]. Sesso, razza, peso corporeo ed età non hanno effetti sulla farmacocinetica della naldemedina.
Allo stesso modo, un'insufficienza renale lieve, moderata o grave (tassi di filtrazione glomerulare rispettivamente stimati da 60 a <90, da 30 a <60 e <30 ml/min/1,73 m^2) non ha effetti clinicamente significativi sulla sua farmacocinetica. Inoltre, non sono necessari aggiustamenti della dose per soggetti con compromissione epatica lieve o moderata[27].
La naldemedina è metabolizzata principalmente dal CYP3A a nor-naldemedina e, per meno del 3%, ad un coniugato glucuronide dall'UGT1A3 che forma la naldemedina 3-glucuronide. La naldemedina subisce anche una scissione nel tratto gastrointestinale, a formare benzamidina e acido carbossilico di naldemedina.
La combinazione di naldemedina con forti induttori del CYP3A (ad es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina) non è raccomandata per il rischio di ridurne l'effetto globale. Lo stesso vale per l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A (ad es. claritromicina, ketoconazolo, saquinavir, ritonavir), che dovrebbero essere evitati quando si usa la naldemedina, per evitare il rischio di sovraesposizione al farmaco.
È necessario monitorare gli effetti indesiderati quando la naldemedina viene somministrata in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A (ad es. fluconazolo) o inibitori della P-gp (ad es. ciclosporina) per il rischio di aumento della concentrazione plasmatica[26,28].
Gli studi clinici hanno mostrato che il tempo mediano per osservare il primo movimento intestinale spontaneo dopo la dose iniziale è significativamente più breve nel gruppo trattato con naldemedina rispetto al placebo (COMPOSE-1, 16,1 vs 46,7 ore; COMPOSE-2, 18,3 vs 45,9 ore; p< 0,0001 in entrambi gli studi)[29].

Figura 2 - Schematizzazione dell'azione dei PAMORA sul lume intestinale



modificato da Streicher 2018 e Farmer 2019

La maggior parte della popolazione trattata con naldemedina ha avuto uno svuotamento intestinale spontaneo (SBM, *spontaneous bowel movement*) tra le 24 ore e le 16-18 ore dall'assunzione della prima dose, e circa un quarto dei pazienti ha effettuato una evacuazione spontanea entro 4 ore dall'assunzione della prima dose di naldemedina[29].
In uno studio su pazienti oncologici l'inizio di azione di naldemedina verso il placebo è stata evidenziata con un tempo medio dello SBM in 4,7 ore (rispetto alle 26,6 ore del placebo p<0,0001) e dello svuotamento intestinale spontaneo completo (CSBM, *complete spontaneous bowel movement*) in 24,0 ore (rispetto alle 218,5 ore del placebo p<0,0001)[30].

NALDEMEDINA NEGLI STUDI PRECLINICI E PREREGISTRATIVI

Numerosi studi sugli animali e sull'uomo sottolineano che gli antagonisti dei recettori μ invertono l'effetto degli oppiacei sull'esofago e sullo stomaco aumentando la motilità intestinale[21], tuttavia altri lavori non hanno osservato tale effetto: è probabile che tali studi avessero delle limitazioni metodologiche[22].
Relativamente agli studi di dose-finding, nel 2017 sono stati condotti due trials multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase IIb per valutare l'efficacia e la sicurezza di tre diverse dosi di naldemedina per via orale, in pazienti oncologici[31] e non-oncologici[32] con dolore cronico, sottoposti a terapia con oppiacei che soffrivano di OIC e che hanno mantenuto un trattamento con lassativi continuativamente durante lo studio.
La conclusione degli studi è stata che la naldemedina, a dosi di 0,2 mg e 0,4 mg una volta al giorno per quattro settimane, è risultata efficace nell'alleviare l'OIC in questi pazienti. Il trattamento con naldemedina non ha compromesso l'analgesia né ha causato sintomi di astinenza da oppiacei. È stato dimostrato che la dose da 0,2 mg ha un profilo di sicurezza migliore rispetto alla dose da 0,4 mg ed è stata quindi selezionata per gli studi di fase III[31,32].

Nei pazienti non oncologici la naldemedina ha dimostrato di:
- aumentare significativamente le frequenze degli SBM, completi e senza sforzo, rispetto al placebo (COMPOSE-1 e 2)
- aumentare significativamente la frequenza del movimento intestinale rispetto al placebo fino a 52 settimane di trattamento, senza determinare sintomi di astinenza da oppiacei e compromissione dell'effetto analgesico (COMPOSE-3)
- aumentare la frequenza settimanale di SBM, di CSBM e di SBM senza sforzo e migliorare la sintomatologia e la qualità di vita relative alla stipsi (PAC-SYM, PAC-QoL), senza interferire con gli effetti analgesici degli oppiacei (COMPOSE-6 e COMPOSE-7)

NALDEMEDINA NEI PAZIENTI NON ONCOLOGICI

COMPOSE-1 e COMPOSE-2 sono due studi identici di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza della naldemedina in un periodo di trattamento di 12 settimane. COMPOSE-1 è stato condotto in 68 siti di ricerca clinica ambulatoriale in sette paesi (USA, Austria, Repubblica Ceca, Germania, Polonia, Spagna e Regno Unito) e COMPOSE-2 è stato effettuato in 69 siti ambulatoriali negli stessi paesi, ad eccezione del Regno Unito. Nel COMPOSE-1 e COMPOSE-2, l'inizio della stipsi rispetto all'inizio della terapia con oppiacei non è stato valutato.
In questi studi la naldemedina ha migliorato i sintomi della OIC, inducendo un aumento significativamente maggiore dal basale alle ultime due settimane del periodo di studio, nelle frequenze degli SBM, completi e senza sforzo, rispetto al placebo.
Il miglioramento con la naldemedina è stato osservato a partire dalla settimana 1 ed è

stato duraturo per tutto il periodo di trattamento di 12 settimane; tale risultato è stato coerente anche con gli altri studi. I risultati di questi lavori suggeriscono che il trattamento con naldemedina può alleviare il carico sintomatico dell'OIC nei pazienti con dolore cronico non oncologico.
La naldemedina è stata generalmente ben tollerata, l'incidenza del dolore addominale nel gruppo naldemedina in entrambi gli studi è stata inferiore al 7%[33].
COMPOSE-3 è il primo studio che ha valutato l'utilità di un PAMORA nel corso di 52 settimane in modo randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco[23]. In questo studio la naldemedina orale 0,2 mg una volta al giorno, rispetto al placebo è stata ben tollerata per 52 settimane nei pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente una prolungata terapia per il dolore cronico non oncologico. Il profilo di sicurezza a lungo termine della naldemedina era simile a quello del placebo, ad eccezione di una maggiore incidenza di effetti indesiderati a carico del tratto gastrointestinale. In COMPOSE-3, la naldemedina ha aumentato in modo significativo ($p \leq 0{,}0001$) la frequenza del movimento intestinale rispetto al placebo in tutti i tempi valutati (settimane 12, 24, 36 e 52)[23]. L'assenza di variazioni clinicamente significative dal basale per i punteggi della scala numerica (*Number Rate Scale*, NRS) e dei punteggi della scala di valutazione dell'astinenza da oppiacei (*Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS), supportano l'attività periferica dell'antagonismo del recettore degli oppioidi da parte di naldemedina[22].
Dai dati in nostro possesso l'uso della naldemedina non ha determinato sintomi di astinenza da oppiacei e compromissione dell'effetto analgesico dell'oppioide[22]. I tre effetti indesiderati più comunemente osservati nei tre studi erano relativi al tratto

Tabella 2 - Tabella riassuntiva degli studi clinici COMPOSE-1,2,3,4

Studio	Setting	Disegno
COMPOSE-1[33]	Dolore cronico non oncologico	Studio di efficacia e sicurezza di 12 settimane in soggetti trattati con OAT (273 pazienti*)
COMPOSE-2[33]		Studio di efficacia e sicurezza di 12 settimane in soggetti trattati con OAT (272 pazienti*)
COMPOSE-3[23]		Studio di sicurezza ed efficacia a lungo termine (52 settimane) in soggetti trattati con OAT (621 pazienti*)
COMPOSE-4[31]	Dolore oncologico	Studio di valutazione di efficacia e sicurezza di 14 giorni in soggetti trattati con OAT (97 pazienti*)
COMPOSE-5[31]		Studio di estensione di sicurezza ed efficacia di 12 settimane in soggetti che hanno ricevuto OAT
COMPOSE-6[34]	Dolore cronico non oncologico	Studi di 48 settimane di sicurezza, efficacia e farmacocinetica (PK) in soggetti trattati con OAT (43 pazienti*)
COMPOSE-7[34]		48 settimane di studio a lungo termine di sicurezza, efficacia e PK in soggetti trattati con ossicodone (10 pazienti*)

**numero pazienti in trattamento con naldemedina*

Nei pazienti oncologici la naldemedina ha dimostrato di:
- aumentare significativamente gli SBM, i CSBM e la frequenza degli SBM senza sforzo (COMPOSE-4, 5 e analisi post-hoc)
- i dosaggi medi giornalieri di oppiacei e i punteggi medi del dolore sono rimasti stabili
- gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente in entrambi gli studi erano i disturbi gastrointestinali, il più frequente dei quali era la diarrea

gastrointestinale, ovvero dolore addominale, diarrea e nausea; questi erano tuttavia di entità da lieve a moderata[29]. È da notare che, a differenza degli studi COMPOSE-1 e 2, in cui il lassativo era sospeso all'inizio dello studio, nel COMPOSE-3 la terapia veniva proseguita. In questo modo i dati di efficacia e sicurezza su naldemedina sono stati raccolti sia in monoterapia, sia in co-trattamento con lassativi.
Il trattamento a lungo termine con naldemedina ha determinato miglioramenti significativi e duraturi nella frequenza dei movimenti intestinali, dei sintomi correlati alla stipsi e nella qualità della vita dei pazienti.
Anche negli studi COMPOSE-6 e 7, due grandi studi in aperto, è stata confermata l'efficacia e i risultati positivi sulla QoL osservati negli studi principali: la percentuale di *responder* durante il periodo di trattamento di 2 settimane è stata rispettivamente dell'81% e del 90% nel COMPOSE-6 e COMPOSE-7. La frequenza settimanale di SBM, di CSBM e di SBM senza sforzo è aumentata dal basale alla fine del periodo di trattamento di 2 settimane in entrambi gli studi. La naldemedina è stata associata a significativi miglioramenti ($p < 0,05$) rispetto al basale in tutti i punteggi PAC-SYM e PAC-QOL alle settimane 2 e 48 ad eccezione del dominio del disagio fisico alla settimana 48 nel COMPOSE-7[34].

In COMPOSE-6 e COMPOSE-7, il trattamento concomitante con naldemedina non ha interferito con gli effetti analgesici degli oppiacei, né ha fatto precipitare i segni o sintomi di astinenza da oppiacei confermando i risultati degli studi precedenti[34].

NALDEMEDINA NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Per supportare i dati sulla sicurezza e sull'efficacia di naldemedina nel trattamento dell'OIC nei pazienti oncologici, sono stati condotti due studi di fase III ed un'analisi post-hoc[31].
COMPOSE-4 è uno studio di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo, pubblicato nel 2018. COMPOSE-4 ha valutato l'efficacia, la qualità della vita e la sicurezza della naldemedina orale 0,2 mg per 2 settimane nei pazienti oncologici affetti da stipsi indotta da oppioidi. Lo studio di estensione di 12 settimane, COMPOSE-5 è stata una valutazione in aperto della sicurezza della naldemedina e del suo impatto sulla QoL dei soggetti. I pazienti oncologici in COMPOSE-4 e 5 presentavano condizioni cliniche che non influivano direttamente sulla funzione gastrointestinale e che sono rimaste stabili per la durata dello studio.
In COMPOSE-4, la naldemedina ha determinato un aumento significativo degli SBM rispetto al placebo[31]. Inoltre, la naldemedina è stata associata a significativi miglioramenti degli SBM senza sforzo e alla frequenza di CSBM a settimana
In COMPOSE-4 e 5 i dosaggi medi giornalieri di oppiacei e i punteggi medi del dolore sono rimasti stabili, dimostrando che la naldemedina non ha ridotto l'effetto dell'analgesia oppioide. In COMPOSE-4, sono stati osservati miglioramenti significativi ($p < 0,05$) nel dominio "feci" del PAC-SYM e nel dominio "insoddisfazione" del PAC-QOL, nel braccio trattato con naldemedina rispetto ai pazienti in trattamento con placebo. In COMPOSE-5, l'osservazione alle settimane 2, 4, 8 e 12 mostra la stessa tendenza di miglioramento significativo rispetto al basale

nei punteggi complessivi del PAC-SYM e del PAC-QOL. Nei pazienti con dolore cronico del COMPOSE-4, effetti indesiderati si sono verificati nel 44% dei casi in trattamento con la naldemedina rispetto al 26% dei pazienti con placebo, ma la maggior parte di questi è stata di entità da lieve a moderata. Similmente, l'interruzione dei trattamenti è stata più frequente tra i pazienti in trattamento attivo, ma si è verificata solo nel 9,3% dei casi. Nello studio in aperto COMPOSE-5, il profilo di sicurezza di naldemedina era paragonabile a quello osservato durante il periodo di trattamento in doppio cieco ed è stato ben tollerato per un massimo di 12 settimane. Gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente in entrambi gli studi erano i disturbi gastrointestinali, il più frequente dei quali era la diarrea. Nel COMPOSE-4, il 19,6% dei pazienti trattati con naldemedina ha dichiarato di aver subito episodi di diarrea contro il 7,3% dei pazienti trattati con placebo[31]. Questi studi hanno valutato le caratteristiche di base che possono influenzare la sicurezza e l'efficacia della naldemedina nei pazienti oncologici affetti da OIC. In queste analisi sono stati inclusi un totale di 307 pazienti, rispettivamente 155 trattati con naldemedina e 152 nel gruppo placebo. I *responder* erano 73,5% nel braccio naldemedina rispetto al 35,5% del placebo con un aumento significativo (p <0,0001) della percentuale di SBM nei pazienti trattati con naldemedina (38,0%, IC 95%: 27,6% - 48,4%) vs placebo. Queste evidenze suggeriscono che la naldemedina è efficace nel mantenere l'effetto analgesico degli oppiacei nei pazienti oncologici con possibile interruzione della barriera ematoencefalica (condizione frequente in caso di metastasi cerebrali)[22].

Una analisi post-hoc di sottogruppi combinati di due studi randomizzati ha valutato le caratteristiche di base in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza della naldemedina nei pazienti affetti da OIC e cancro. I dati combinati hanno sottolineato che i pazienti responder erano il 73,5% rispetto al 35,5% del gruppo placebo. Gli autori hanno concluso che sebbene lo studio non fosse disegnato per identificare differenze statistiche negli effetti del trattamento nei singoli gruppi, la naldemedina offriva un beneficio ai malati oncologici affetti da OIC a prescindere dalle caratteristiche di base. Quantità trascurabili di naldemedina potrebbero attraversare la barriera ematoencefalica (BBB, Blood Brain Barrier), determinando un potenziale rischio di astinenza da oppiacei o riduzione dell'analgesia. In questa analisi post-hoc il trattamento con 0,2 mg di naldemedina o placebo ha comportato cambiamenti non difformi rispetto al basale in entrambe le scale utilizzate (punteggi della NRS e della scala COWS) in pazienti con o senza metastasi cerebrali (possibile causa di interruzioni della BBB)[22].

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il trattamento dell'OIC prevede l'uso di vari tipi di lassativi, come ad esempio sostanze volumizzanti, emollienti delle feci, agenti osmotici e lassativi stimolanti, anche se queste terapie non mirano al meccanismo sottostante e nella maggior parte dei casi non forniscono un adeguato sollievo[1,35,36]. L'effetto negativo degli oppiacei sulla motilità intestinale e i risultati incoraggianti dei trattamenti PAMORA ne giustificano un utilizzo precoce.

La naldemedina è un PAMORA approvato per il trattamento dell'OIC nei pazienti adulti, che sono stati precedentemente trattati con un lassativo[37,38].

La dose da 0,2 mg, assunta con o senza cibo, ha mostrato il miglior profilo di sicurezza, senza rischi di compromettere l'analgesia o causare sintomi di astinenza da oppiacei[31,32]. Il programma di studi clinici comprende 7 studi (COMPOSE) condotti su pazienti oncologici e non-oncologici. COMPOSE-4 e COMPOSE-5 hanno mostrato la sicurezza e l'efficacia di naldemedina nei pazienti oncologici. La maggior parte degli studi COMPOSE[30,34] ha incluso pazienti in trattamento attivo o precedente con lassativi, dimostrando che la naldemedina è efficace nel migliorare i movimenti intestinali in pazienti trattati con lassativi o che avevano assunto lassativi in passato e che l'aggiunta

della naldemedina deve essere raccomandata nei pazienti che presentano ancora OIC dopo un trattamento con lassativi da banco[23].
Gli studi COMPOSE-1 e 2 invece hanno incluso pazienti che non usavano lassativi o che accettavano di interromperne l'uso per iniziare lo studio[33].
Sebbene ciò possa non riflettere accuratamente la pratica clinica, fornisce prove sulla validità dei trials suddetti.
Negli studi in cui i pazienti potevano continuare l'uso di lassativi, la naldemedina ha dimostrato di avere maggiore efficacia rispetto al placebo. Il COMPOSE-3 ha provato che la naldemedina riduce la necessità d'uso dei lassativi[39]; questo risultato potrebbe essere utile nel guidare future decisioni terapeutiche[40].

Una meta-analisi di 27 studi randomizzati controllati su terapie farmacologiche per l'OIC, con oltre 9000 pazienti, in cui la risposta al trattamento veniva definita con un aumento ≥1 dei movimenti intestinali rispetto al basale, ha concluso che la naldemedina era il farmaco più efficace con una media di aumento ≥3 movimenti intestinali a settimana e che dovrebbe essere, insieme al naloxone, la prima scelta terapeutica del clinico per la terapia OIC quando i lassativi falliscono[41].
Tuttavia, fino ad oggi, nessuno studio controllato randomizzato ha confrontato direttamente la naldemedina con altri agenti farmacologici in pazienti con stipsi indotta da oppioidi. Tali studi sarebbero utili per collocare definitivamente la naldemedina nell'algoritmo di gestione dell'OIC.

In conclusione, i dati attuali indicano che la naldemedina è un'opzione di trattamento efficace e generalmente ben tollerata per la stipsi indotta da oppioidi in pazienti oncologici e non, affetti da dolore cronico, e potrebbe essere una valida opzione terapeutica nei pazienti con dipendenza da oppiacei, con il vantaggio di una singola dose orale giornaliera, che può essere assunta con o senza cibo e in combinazione o meno con lassativi, anche nei pazienti con insufficienza renale, compresi quelli con insufficienza renale grave, nonché in quelli con insufficienza epatica lieve o moderata.

BIBLIOGRAFIA

1. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv111-iv125. doi:10.1093/annonc/mdy148
2. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. 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. doi:10.1111/j.1526-4637.2008.00495.x
3. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. February 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031
4. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med. 2014;370(25):2387-2396. doi:10.1056/NEJMoa1310246
5. Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, Lipman AG. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. Neurogastroenterol Motil. 2010;22(4):424-430, e96. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01458.x
6. Lugoboni F, Mirijello A, Zamboni L, et al. High prevalence of constipation and reduced quality of life in opioid-dependent patients treated with opioid substitution treatments. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(16):2135-2141. doi:10.1080/14656566.2016.1232391
7. Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Investigational opioid antagonists for treating opioid-induced bowel dysfunction. Expert Opin Investig Drugs. 2018;27(3):235-242. doi:10.1080/13543784.2018.1420778
8. Camilleri M, Rothman M, Ho KF, Etropolski M. Validation of a bowel function diary for assessing opioid-induced constipation. Am J Gastroenterol. 2011;106(3):497-506. doi:10.1038/ajg.2010.431
9. Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. J Med Econ. 2009;12(4):371-383. doi:10.3111/13696990903430481
10. Frank L, Kleinman L, Farup C, Taylor L, Miner P. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. Scand J Gastroenterol. 1999;34(9):870-877. doi:10.1080/003655299750025327
11. Ketwaroo GA, Cheng V, Lembo A. Opioid-induced bowel dysfunction. Curr Gastroenterol Rep. 2013;15(9):344. doi:10.1007/s11894-013-0344-2
12. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol. 1997;32(9):920-924. doi:10.3109/00365529709011203
13. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. J Clin Med. 2017;6(11). doi:10.3390/jcm6110099
14. Holzer P. Treatment of opioid-induced gut dysfunction. Expert Opin Investig Drugs. 2007;16(2):181-194. doi:10.1517/13543784.16.2.181
15. Laugsand EA, Skorpen F, Kaasa S, et al. Genetic and Non-genetic Factors Associated With Constipation in Cancer Patients Receiving Opioids. Clin Transl Gastroen-terol. 2015;6:e90. doi:10.1038/ctg.2015.19
16. Bueno L, Fioramonti J. Action of opiates on gastrointestinal function. Baillieres Clin Gastroenterol. 1988;2(1):123-139. doi:10.1016/0950-3528(88)90024-3
17. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. Regul Pept. 2009;155(1-3):11-17. doi:10.1016/j.regpep.2009.03.012
18. Musial F, Enck P, Kalveram KT, Erckenbrecht JF. The effect of loperamide on ano-rectal function in normal healthy men. J Clin Gastroenterol. 1992;15(4):321-324. doi:10.1097/00004836-199212000-00011
19. Galligan JJ, Akbarali HI. Molecular physiology of enteric opioid receptors. Am J Gastroenterol Suppl. 2014;2(1):17-21. doi:10.1038/ajgsup.2014.5
20. Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. Pharmacol Rev. 1988;40(2):121-162.
21. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs. 2003;63(7):649-671. doi:10.2165/00003495-200363070-00003
22. Osaka I, Ishiki H, Yokota T, et al. Safety and efficacy of naldemedine in cancer patients with opioid-induced constipation: a pooled, subgroup analysis of two randomised controlled studies. ESMO Open. 2019;4(4):e000527. doi:10.1136/esmoopen-2019-000527
23. Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3

study. Pain. 2018;159(5):987-994. doi:10.1097/j.pain.0000000000001174
24. Kanemasa T, Koike K, Arai T, et al. Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting μ-opioid receptor antagonist, in in vitro and in vivo models of opioid-induced constipation. Neurogastroenterol Motil. 2019;31(5):e13563. doi:10.1111/nmo.13563
25. Watari R, Matsuda A, Ohnishi S, Hasegawa H. Minimal contribution of P-gp on the low brain distribution of naldemedine, a peripherally acting μ-opioid receptor antagonist. Drug Metab Pharmacokinet. 2019;34(2):126-133. doi:10.1016/j.dmpk.2018.12.002
26. Rizmoic. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rizmoic. Published De-cember 11, 2018. Accessed December 19, 2019.
27. Fukumura K, Yamada T, Yokota T, Kawasaki A. The Influence of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Naldemedine. Clin Pharmacol Drug Dev. April 2019. doi:10.1002/cpdd.690
28. DailyMed - SYMPROIC- naldemedine tablet. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6354a7d9-680d-6f6b-97aa-1d3179680e67. Accessed December 19, 2019.
29. Wild J, Yamada T, Arjona Ferreira JC, Hale M. Onset of action of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: results from 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. Pain. 2019;160(10):2358-2364. doi:10.1097/j.pain.0000000000001629
30. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies: efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. Ann Oncol. 2018;29(6):1461-1467. doi:10.1093/annonc/mdy118
31. Katakami N, Oda K, Tauchi K, et al. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Consti-pation in Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(17):1921-1928. doi:10.1200/JCO.2016.70.8453
32. Webster LR, Yamada T, Arjona Ferreira JC. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain. Pain Med. 2017;18(12):2350-2360. doi:10.1093/pm/pnw325
33. Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(8):555-564. doi:10.1016/S2468-1253(17)30105-X
34. Saito Y, Yokota T, Arai M, Tada Y, Sumitani M. Naldemedine in Japanese patients with opioid-induced constipation and chronic noncancer pain: open-label Phase III studies. J Pain Res. 2019;12:127-138. doi:10.2147/JPR.S175900
35. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Consti-pation. Gastroenterology. 2019;156(1):218-226. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.016
36. Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. United Euro-pean Gastroenterol J. 2019;7(1):7-20. doi:10.1177/2050640618818305
37. EMEA-001893-PIP01-15-M01. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001893-pip01-15-m01. Published September 17, 2018. Accessed De-cember 19, 2019.
38. FDA Approves Symproic (naldemedine) for the Treatment of Opioid-Induced Con-stipation. Drugs.com. https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-symproic-naldemedine-opioid-induced-constipation-4503.html. Accessed Decem-ber 19, 2019.
39. Becker G, Siemens W. Opioid-induced constipation: reflections on efficacy assessment. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(8):540-541. doi:10.1016/S2468-1253(17)30144-9
40. Yagi Y, Kosugi K, Tanimoto T. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. JCO. 2018;36(10):1049-1050. doi:10.1200/JCO.2017.76.9349
41. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. Gut. May 2018. doi:10.1136/gutjnl-2018-316001

Rizmoic® (naldemedina)

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 lassativo(i). 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/m^2 e anamnesi positiva per ipertensione e/o dislipidemia che costituivano 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'immaturità 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 escreta 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 (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥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		

[a]Una segnalazione grave di reazione di ipersensibilità è stata osservata negli studi clinici con naldemedina. Il paziente si è ripreso dopo l'interruzione dello studio. [b]Termini 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	

[a]Termini 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, piressia, 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 mu, delta e kappa. Naldemedina funziona come antagonista dei recettori oppioidi mu 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 anticostipanti 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 ano-rettale. 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 ≤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 ≥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 [14C], 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 [oxadiazolo-^{14}C]-naldemedina e il 20,4% e il 64,3% della dose sono stati escreti, rispettivamente, come [carbonil-^{14}C]-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 diestrale 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 [$AUC_{0\text{-}24hr}$] nell'uomo a una dose orale di 200 microgrammi). Il passaggio transplacentare di radioattività derivata da [carbonil-^{14}C]-naldemedina è stato osservato in femmine di ratto gravide. La radioattività derivata da [carbonil-^{14}C]-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

MOLTENI 125 FARMACEUTICI 1892 | 2017

SHIONOGI

RIZ 20 20 - Deposito AIFA in data 22/07/2020 - Cod. 1021-G