

volume 13

ISSUE 3

2025 settembre



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*

Editor in Chief  
Michele Meschi

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

**Costipazione indotta da oppioidi e raccomandazioni  
semplificate per la diagnosi e la gestione**

Guest Editors: F. Panzone, M. Carbone, G. Imperiale



---

### EDITOR-IN-CHIEF

---

**Michele Meschi, UOC Medicina Interna a Indirizzo Diabetologico, Azienda USL Modena, Italy**

---

### PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

---

### PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

---

### EDITOR-IN-CHIEF ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

---

Michele Meschi, *Modena, Italy*

---

### ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*  
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*  
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*  
Francesco Dentali, *Varese, Italy*  
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*  
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*  
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*  
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*  
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*  
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*  
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

---

### EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*  
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*  
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*  
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*  
Luigi Gennari, *Siena, Italy*  
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*  
Luca Miele, *Roma, Italy*  
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*  
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*  
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*  
Ombretta Para, *Firenze, Italy*  
Paola Piccolo, *Roma, Italy*  
Fulvio Pomerio, *Verduno (CN), Italy*  
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*  
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*  
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*  
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*  
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*  
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

---

### ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*  
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*  
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*  
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*  
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*  
Roberta Buso, *Treviso, Italy*  
Maurizio Cavaliere, *Chiavari (GE), Italy*  
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*  
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*  
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*  
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*  
Alberto Maino, *Trento, Italy*  
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*  
Roberto Nersita, *IS, Italy*  
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*  
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*  
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*  
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*  
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*  
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*



**Società Scientifica FADOI - Organigramma**

**PRESIDENTE NAZIONALE**

*Francesco Dentali*

**PRESIDENTE ELETTO**

Andrea Montagnani

**PAST PRESIDENT**

Dario Manfellotto

**SEGRETARIO**

Flavio Tangianu

**STAFF DI SEGRETERIA**

Maria Gabriella Coppola

Nicola Mumoli

Ombretta Para

**TESORIERE**

Roberto Risicato

**COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI**

Davide Carrara

**RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI**

Franco Mastroianni

Salvatore Lenti (*Vice*)

**RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO**

Tiziana Marcella Attardo

**EDITOR-IN-CHIEF**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

**COMITATO EDITORIALE**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo

Roberto Nardi

**RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI**

Michele Meschi

Pierpaolo Di Micco

Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)

Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

**RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL**

Matteo Giorgi Pierfranceschi

Claudia Tieri

Giuseppe Oteri

**RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ**

Franco Berti

**DATA PROTECTION OFFICER (DPO)**

Domenico Panuccio

**CONSULTA DEI PRESIDENTI**

Sandro Fontana

Salvatore Di Rosa

Ido Iori

Antonino Mazzone

Carlo Nozzoli

Mauro Campanini

Andrea Fontanella

Dario Manfellotto

---

**PRESIDENTE FONDAZIONE**

---

*Dario Manfredotto*

---

**COORDINATORE**

Filippo Pieralli

---

**SEGRETARIO**

David Terracina

---

**COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI  
FONDAZIONE FADOI**

Stefano Alvergnà

---

**DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E  
AGGIORNAMENTO**

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider  
ECM*)

---

**DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA**

Fulvio Pomerò

Paola Piccolo (*Segretaria*)

---

**DELEGATI EFIM**

*(European Federation of Internal Medicine)*

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

---

**PRESIDENTE ANÍMO**

Letizia Tesei

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## RASSEGNE

---

<b>Costipazione indotta da oppioidi e raccomandazioni semplificate per la diagnosi e la gestione. . . . .</b>	<b>1</b>
F. Panzone, M. Carbone, G. Imperiale	



# Costipazione indotta da oppioidi e raccomandazioni semplificate per la diagnosi e la gestione

Filomena Panzone,<sup>1</sup> Mauro Carbone,<sup>2</sup> Gianlorenzo Imperiale<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Direzione Medica Presidio Ospedaliero San Martino, Oristano, Italia; <sup>2</sup>Responsabile Hospice, Fondazione Cella di Broni, Pavia, Italia; <sup>3</sup>Direttore Struttura Complessa di Medicina Interna per Intensità di Cura, Ospedale Martini, Torino, Italia

## Introduzione

Il dolore cronico è disabilitante, ha una eziologia multifattoriale e non sono disponibili indagini epidemiologiche in grado di definirne la reale portata. Una survey europea del 2019,<sup>1</sup> condotta dall'ISTAT per l'Italia mediante un'intervista telefonica pubblicata dall'Istituto Superiore di Sanità, ha fornito la prima stima dell'incidenza del dolore in Italia. Su un totale di 58.94 milioni di abitanti, oltre 10 milioni di individui adulti soffrono di dolore e di questi 4 milioni sono uomini e quasi 6 e mezzo donne. Numeri che trovano conferma nel Rapporto Nazionale anno 2023 "L'uso dei farmaci in Italia" pubblicato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a novembre 2024, in particolare per quanto riguarda la differenza di genere, il 60% delle persone adulte con dolore cronico in Italia è di sesso femminile.<sup>2</sup>

Dall'emanazione della legge 38/2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative ed alla terapia antalgica", la prescrizione e l'uso di analgesici oppioidi sono in costante aumento, in particolare per il dolore non oncologico. L'aumento della prescrizione di oppioidi – anche maggiori – porta ad una aumentata incidenza dei disturbi oppioidi-relati, fra questi la costipazione indotta da oppioidi [*opioid induced constipation* (OIC)] è il sottotipo più comune di disfunzione intestinale. Gli oppioidi agiscono legandosi a specifici recettori  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  presenti nel sistema nervoso centrale e periferico e la OIC è secondaria al legame fra gli oppioidi ed i recettori  $\mu$  nel piccolo intestino e nel colon prossimale.

In linea con i dati internazionali, la OIC in Italia è sottodiagnosticata e sottotrattata.<sup>3,4</sup> La sua incidenza è stimata tra il 60% e l'80% dei pazienti in trattamento con oppioidi,<sup>4</sup> in alcune popolazioni può raggiungere il 90% come accade nei pazienti con patologie neoplastiche avanzate.<sup>5</sup> Fino al 30% dei pazienti riduce o interrompe il trattamento in seguito all'insorgenza della OIC.<sup>6</sup>

Numerose linee guida hanno sottolineato l'importanza della diagnosi e della terapia della OIC, ma negli anni il messaggio non si è tradotto in pratica clinica; tale evidenza ha suggerito la necessità di raccomandazioni semplificate per la diagnosi e la gestione oltre che una maggiore cura della comunicazione fra medico e paziente in quanto, in corso di visita, su venti minuti uno solo è dedicato a dare informazioni sulla terapia, solo il 53% dei pazienti vengono informati sul rischio/beneficio e solo nel 34% dei casi il medico verifica la comprensione del paziente.<sup>4,7,8</sup>

## Definizione della costipazione indotta da oppioidi

Dal 2016, secondo i criteri ROMA IV definiti attraverso una consensus multidisciplinare,<sup>9</sup> la OIC è diventata un'entità nosologica distinta, ovvero un insieme di sintomi, e viene definita come comparsa o peggioramento dei sintomi da costipazione associati all'inizio o conseguenti alle modifiche della terapia con oppioidi (Tabella 1). I criteri di ROMA IV coniugano la frequenza delle evacuazioni, le caratteristiche delle feci e raccolgono anche le

Corrispondente: Filomena Panzone, Direzione Medica Presidio Ospedaliero San Martino, Oristano, Italia

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2025

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(3):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

**Tabella 1.** Criteri di ROMA IV.





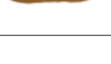


1. Comparsa o peggioramento dei sintomi da costipazione conseguenti alle modifiche della terapia con oppioidi (incremento del dosaggio o variazione del regime) che deve includere due o più dei seguenti criteri:
  - a. sforzo durante più di 1/4 (25%) delle defecazioni
  - b. feci grumose o dure in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
  - c. sensazione di evacuazione incompleta in oltre 1/4 (25%) delle defecazioni
  - d. sensazione di ostruzione/blocco anorettale in oltre 1/4 (25%) delle defecazioni
  - e. manovre manuali per facilitare più di 1/4 (25%) delle defecazioni
  - f. meno di tre movimenti intestinali spontanei a settimana
2. Feci morbide sono raramente presenti senza l'uso di lassativi

sensazioni del paziente. La OIC è diventata una entità nosologica distinta in quanto ha un meccanismo fisiopatologico a sé stante che dipende dal legame degli oppioidi ai recettori  $\mu$  enterici. Il sistema oppioidergico influenza profondamente la fisiologia gastrointestinale tramite il sistema nervoso enterico. Il legame dell'oppioide al recettore enterico per gli oppioidi modula la funzione gastrointestinale diminuendo l'eccitabilità neuronale ed il rilascio di neurotrasmettitori. Gli esiti sono un aumento delle contrazioni non propulsive, una ridotta secrezione di acqua ed elettroliti ed un aumento dell'assorbimento dei liquidi dall'intestino, oltre che un incremento del tono dello sfintere anale e una compromissione del riflesso di defecazione.<sup>10,11</sup> Non vi è differenza nel determinare la OIC fra gli oppioidi maggiori e minori e questo effetto collaterale non è soggetto a tolleranza.<sup>12</sup>

## Diagnosi, prevenzione e trattamento

La diagnosi di OIC con i criteri di ROMA IV (Tabella 1) viene facilitata dall'utilizzo della scala Bristol (Figura 1) e dell'indice di funzionalità intestinale (Figura 2), quest'ultimo testato e validato nella OIC.<sup>13,14</sup> Il vantaggio nell'utilizzo di queste due scale è la standardizzazione delle misurazioni riportate in cartella e la possibilità di un monitoraggio al domicilio mediante la compilazione di un diario.

Le linee guida nazionali ed internazionali sottolineano l'importanza della prevenzione e del trattamento della OIC.<sup>5,15-17</sup> Nella pratica clinica, ci si avvale di trattamenti non farmacologici, farmacologici di I e II linea (Figura 3).

Tipo 1		Grumi duri separati, come noci (difficili da espellere).
Tipo 2		A forma di salsiccia, ma formata da grumi uniti tra loro.
Tipo 3		Come una salsiccia ma con crepe in superficie.
Tipo 4		Come una salsiccia o un serpente, liscio e morbido.
Tipo 5		Grumi morbidi con bordi netti (vengono espulsi facilmente).
Tipo 6		Pezzi soffici con bordi frastagliati, feci mollicce.
Tipo 7		Acquose, senza pezzi solidi (interamente liquide).

(Modificata da Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol. 1997 Sep;32(9):920-4).

Figura 1. Scala di Bristol.

(Modificato da Rents AM *et al.* Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid induced constipation. J Med Econ 2009;12:371-383).

Il questionario a 3 item è utilizzato per valutare la costipazione indotta da oppioidi secondo la prospettiva del paziente.

1. Come valuterebbe la facilità nel defecare negli ultimi 7 giorni su una scala da 0 a 100?  
(0 = nessuna difficoltà, 100 = grave difficoltà)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

2. Come valuterebbe la sensazione di evacuazione intestinale durante gli ultimi 7 giorni su una scala da 0 a 100?  
(0 = nessuna difficoltà, 100 = grave difficoltà)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

3. Come valuterebbe la sua stipsi negli ultimi 7 giorni su una scala da 0 a 100?  
(0 = nessuna difficoltà, 100 = grave difficoltà)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Sommare il punteggio delle risposte 1, 2 e 3 e dividerlo per 3.

**Punteggio tot** \_\_\_ : 3 = \_\_\_ **BFI**

Le variazioni  $\geq 12$  punti sono ritenute clinicamente significative.

Nella valutazione della OIC, un valore di BFI  $\leq 28.8$  indica assenza di costipazione.

(Uebersall MA *et al.* The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients J Int Med Res 2011;39(1):41-50).

Figura 2. Indice di funzionalità intestinale.

## Trattamenti non farmacologici

I trattamenti non farmacologici si articolano in una serie di indicazioni che vengono date al paziente e al suo caregiver: aumentare l'apporto di fibre qualora fosse insufficiente senza superare i 30 g/die, incrementare l'assunzione di liquidi, stimolare la mobilizzazione, favorire il comfort delle evacuazioni (ambiente e posizione confortevole) e la privacy (ad esempio aiutando il paziente a recarsi in bagno per evacuare), trattare le cause di dolore alla defecazione, agire sui disordini metabolici ed elettrolitici o su trattamenti farmacologici concomitanti in grado di determinare stipsi. Sono indicazioni che verranno date pur con la consapevolezza che difficilmente saranno sufficienti a risolvere il problema.

## Interventi farmacologici di I linea

La I linea di trattamento prevede la somministrazione di lassativi – preferibilmente macrogol o lassativi stimolanti – ed è costituita da farmaci che non agiscono sulla causa della OIC (legame recettore + oppioide). L'Associazione Americana dei Gastroenterologi (AGA) ha dato una raccomandazione forte all'utilizzo dei lassativi seppur con il supporto di evidenze scientifiche di qualità moderata.<sup>18</sup> Nessuno studio randomizzato ha evidenziato la superiorità di un lassativo rispetto ad un altro. La forte correlazione intervento/risultato ed il rapporto rischi/benefici hanno di fatto giustificato il largo impiego nella pratica clinica dei lassativi. Si possono prescrivere in associazione supposte di glicerina e clismi. Fra i pazienti con OIC trattati con lassativi di I linea, circa il 50% riferisce che l'assunzione dei lassativi interferisce con il lavoro e con la attività sociali.<sup>19</sup>

## Interventi farmacologici di II linea

La II linea farmacologica è costituita dagli antagonisti dei recettori per gli oppioidi  $\mu$  ad azione periferica (PAMORAs), caratterizzati da una limitata abilità di attraversare la barriera ematoencefalica, caratteristica che protegge da interferenze sull'effetto antalgico. Numerosi trials randomizzati e due metanalisi hanno valutato l'efficacia dei PAMORAs nel controllo della OIC, ma nessuno studio ha confrontato l'efficacia di una molecola verso l'altra né verso altri approcci terapeutici. Gruppi di esperti e linee guida nazionali ed internazionali di varie società scientifiche – Associazione Italiana di Oncologia Medica, Società Europea di Oncologia Medica, AGA, Gruppo Multidisciplinare di Esperti Italiani 2019, EACS – concordano nell'utilizzo di una II linea con PAMORAs.<sup>5,16-18,20</sup> L'AGA e l'AIFA raccomandano l'utilizzo in combinazione di almeno due classi di lassativi di I linea, prima di ricorrere ai PAMORAs.

I PAMORAs ad oggi disponibili in Italia sono (Tabella 2):

- Metilnaltrexone Bromuro 12 mg/0,6 mL sottocute, 4 dosi settimana o 150 mg 1 cp a giorni alterni, è indicata una riduzione di dose in pazienti con malattia avanzata in cure palliative con p.c. tra 38-61 kg e/o insufficienza renale moderata (clearance della creatinina <60 mL/min), l'evacuazione è attesa entro 4 ore circa.
- Naloxegol 25 mg somministrazione orale 1 cp die; frantumabile, deve essere assunto a stomaco vuoto 30 minuti prima di un pasto o 2 ore dopo, l'evacuazione avviene entro 7,6 ore circa; è richiesto un adeguamento della posologia a 12,5 mg nei pazienti affetti da insufficienza renale moderata-grave, in terapia con calcio-antagonisti non diidropiridinici ed anziani. Il farmaco è metabolizzato da *CYP3A4* ed è necessario valutare possibili interazioni farmacologiche.
- Naldemedina 200 mcg somministrazione orale 1 cp die, si può assumere con/senza cibo, con/senza lassativi. Il tempo alla prima evacuazione spontanea è stato 4,7 ore nello studio sul paziente oncologico (COMPOSE 4), 16,1 ore (COMPOSE 1) e 18,3 ore (COMPOSE 2) negli studi sul paziente non oncologico. Non è richiesto alcun aggiustamento di dose per insufficienza renale, epatica e negli anziani. Essendo prevalentemente metabolizzata dal *CYP3A4*, vanno valutate le possibili interazioni.

**Tabella 2.** Gli antagonisti dei recettori per gli oppioidi  $\mu$  ad azione periferica.

### PAMORA. Antagonisti dei recettori $\mu$ per gli oppioidi ad azione periferica

**NALDEMEDINA 200 mcg s.o.** 1 cp die prima evacuazione spontanea 4,7 ore nel paziente oncologico 16-18 ore nel paziente non oncologico (nessun aggiustamento di dose per insufficienza renale, epatica e negli anziani)

**NALOXEGOL 25 mg s.o.** 1 cp die evacuazione entro 7,6 ore (12,5 mg insufficienza renale moderata-grave ed anziani)

**METILNALTREXONE BROMURO 12 mg s.c.** da 4 a 7 dosi settimana evacuazione entro 4 ore (8 mg in malattia avanzata in cure palliative con p.c. tra 38-61 Kg e/o insufficienza renale)

Tutti i PAMORAs sono controindicati in pazienti con sospetta o accertata perforazione intestinale. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state: dolore addominale <8-10%, diarrea <6%, nausea <4%.

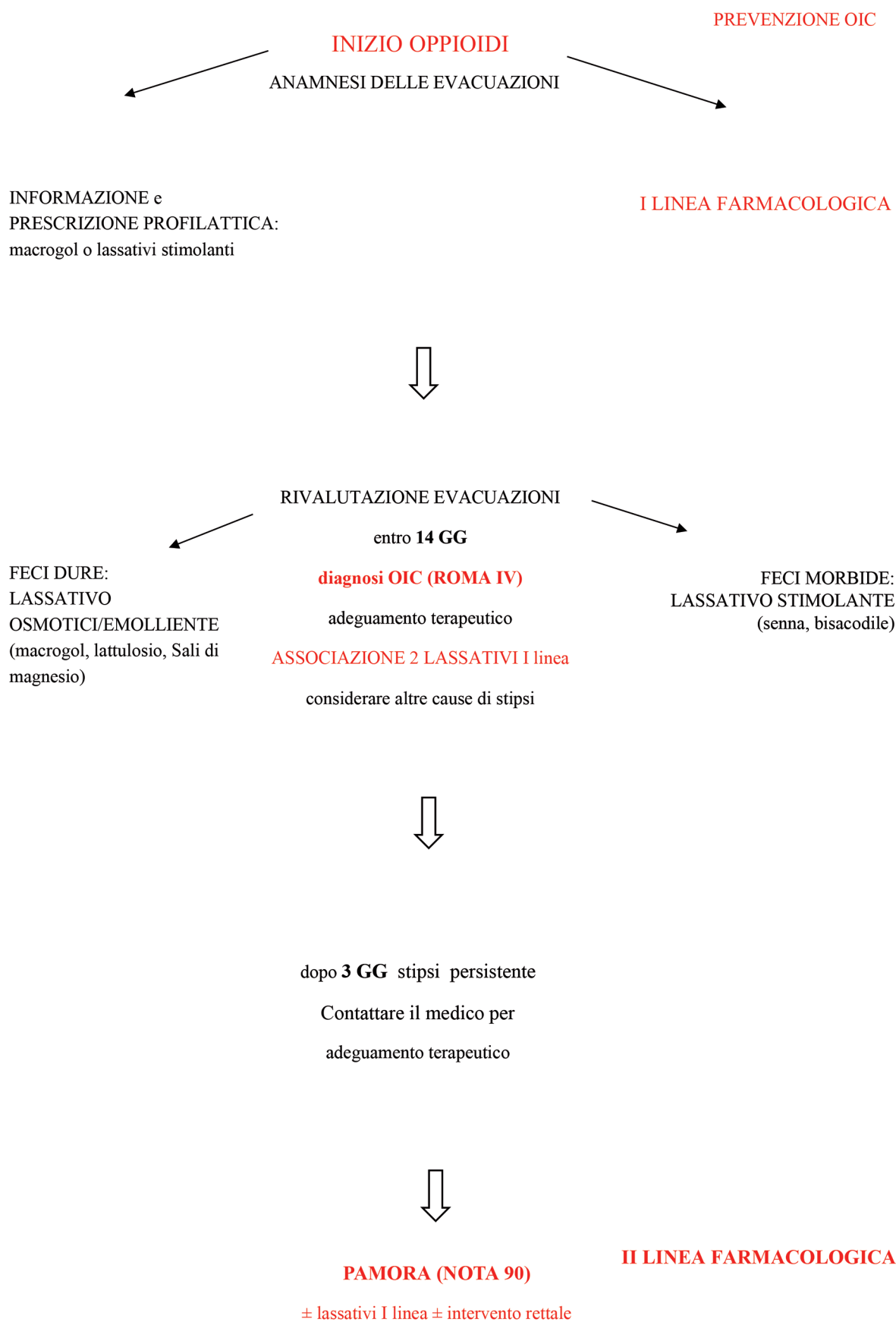
I PAMORAs rappresentano una target therapy in una entità nosologica per la quale vi è scarsa conoscenza di trattamenti specifici. A seguire i dati della letteratura a supporto dell'utilizzo dei PAMORAs.

- Naldemedina 200 mg cp s.o.: il suo utilizzo è supportato da 4 studi randomizzati in doppio cieco verso placebo: uno di fase IIB e 3 di fase III COMPOSE 1,2,3.<sup>5,21,22</sup> I COMPOSE 1 e 2 hanno valutato il miglioramento della frequenza di evacuazioni spontanee, evacuazioni complete e senza necessità di sforzo, in pazienti con dolore cronico non-oncologico. Lo studio COMPOSE-3 ha confermato il miglioramento di frequenza di evacuazioni su 52 settimane. Gli studi COMPOSE 4 e 5 hanno valutato l'utilizzo della naldemedina nei pazienti oncologici.<sup>23</sup> Il COMPOSE-4 è uno studio in doppio cieco verso placebo, che ha dimostrato il miglioramento nella frequenza di evacuazioni a 2 settimane nel paziente oncologico. Il COMPOSE-5 ne è stata l'estensione in aperto, che ha confermato la sicurezza nel paziente oncologico a 12 settimane. Le linee guida dell'AGA, formulate con metodologia GRADE, danno una raccomandazione forte all'utilizzo della naldemedina, unico farmaco supportato da un'elevata qualità delle evidenze (Figura 4).
- Naloxegol 25 mg cp s.o.: è supportato da due studi di fase II, due di fase III KODIAC 4-5 e uno il KODIAC 8 in aperto.<sup>24,25</sup> L'EMA ne ha approvato l'utilizzo nei pazienti oncologici pur in assenza di studi clinici, ritenendo i risultati degli studi sovrapponibili per popolazione. Recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio osservazionale nella popolazione oncologica, che confermano la sicurezza e l'efficacia.<sup>26</sup>
- Metilnaltrexone Bromuro 12 mg/0,6 mL è stato inizialmente approvato nel trattamento della OIC nei pazienti in cure palliative; oggi sono disponibili in letteratura studi randomizzati in doppio-cieco, controllati vs placebo, in cui metilnaltrexone è stato avanzato in pazienti con malattia oncologica in fase avanzata<sup>27-30</sup> e in pazienti con dolore non oncologico.<sup>31-33</sup>

*I PAMORAs sono prescrivibili con la nota 90 e la prescrizione è a carico del SSN, limitatamente alle seguenti condizioni:*

*soggetti in terapia cronica con oppioidi e diagnosi di OIC secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:*

- *terapia cronica e continuativa con oppioidi;*
- *resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni).*



**Figura 3.** Prevenzione e trattamento della costipazione indotta da oppioidi.

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione	Qualità dell'evidenza
1. Lassativi tradizionali a) In pazienti con OIC, l'AGA raccomanda l'uso dei lassativi come agenti di I linea	Forte	Moderata
2. PAMORAs in pazienti con OIC refrattaria all'uso di lassativi l'AGA raccomanda l'uso vs nessun trattamento: a) Naldemedina b) Naloxegol c) Metilnaltrexone	Forte Forte Condizionale	Elevata Moderata Bassa
3. Secretagoghi intestinali a) In pazienti con OIC, l'AGA non esprime alcuna raccomandazione dell'uso di lubiprostone	Nessuna raccomandazione	Insufficiente
4. Agonisti selettivi 5-HT a) In pazienti con OIC, l'AGA non esprime alcuna raccomandazione sull'uso di prucalopride	Nessuna raccomandazione	Insufficiente

(Modificata da American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation Gastroenterology 2019;156:218–226. Tab 3 Summary of Recommendations of the AGA Clinical Guidelines for the Medical Management of Opioid-Induced Constipation)

**Figura 4.** Raccomandazioni delle linee guida dell'American Gastroenterology Association (AGA) per la gestione della stipsi indotta da oppioidi.

### Raccomandazioni semplificate per la diagnosi e gestione della costipazione indotta da oppioidi

Emersa la necessità di migliorare la diagnosi e la gestione della OIC nella pratica clinica, un gruppo multidisciplinare di 12 esperti italiani, aderendo al progetto europeo *Enhancing Healthcare Outcomes in Opioid-Induced Constipation* focalizzato sulle cure primarie, ha sviluppato nel 2024 una guida pratica di 7 punti che costituisce il riferimento per la gestione della OIC.<sup>20,34</sup>

- quando si prescrivono oppioidi a lungo termine (2-3 settimane) è necessario informare il paziente della possibile insorgenza della OIC;
- in associazione alla prescrizione degli oppioidi dovrebbero essere prescritti trattamenti lassativi, preferibilmente macrogol o lassativi stimolanti. I pazienti dovrebbero essere informati che se la stitichezza si verifica e persiste oltre 3 giorni nonostante l'uso del lassativo prescritto, devono contattare il medico per una revisione del trattamento;
- i pazienti in terapia con oppioidi dovrebbero essere rivalutati per OIC dopo 2 settimane dall'inizio del trattamento, secondo i criteri di ROMA IV;
- in presenza di stipsi resistente ai lassativi, si dovrebbe considerare la prescrizione di PAMORAs;
- quando si prescrivono i PAMORAs, si devono considerare le possibili interazioni farmacologiche, avvisare il paziente di sospendere o ridurre i lassativi per almeno i primi 2 giorni di terapia con PAMORAs per evitare il rischio di diarrea, i lassativi possono poi essere reintrodotti successivamente in base alle esigenze individuali, i pazienti devono essere accuratamente istruiti sull'utilizzo (il farmaco deve essere assunto regolarmente, non deve essere autosospeso salvo eventi avversi per i quali dovrà informare il medico);

- l'efficacia e la tollerabilità dei PAMORAs dovrebbe essere monitorata regolarmente con il *Bowel Function Index* o uno strumento simile ed il trattamento della OIC adeguato di conseguenza;
- dopo 4 settimane di trattamento, se l'efficacia dei PAMORAs si è dimostrata inadeguata, si deve valutare di sospendere i PAMORAs, associare un farmaco per la costipazione, cambiare l'oppioido o consultare uno specialista.

### Conclusioni

La diagnosi ed il trattamento precoce della OIC hanno un forte impatto sulla qualità della vita dei pazienti, sull'aderenza terapeutica e sui costi diretti e indiretti. È necessario quindi continuare a promuovere la conoscenza per modificare la pratica clinica, favorendo una gestione efficace del paziente con il trattamento precoce della OIC.

#### Take-home messages

- OIC è una entità nosologica definita
- i PAMORAs sono una target therapy, bloccano selettivamente gli effetti degli oppioidi sui recettori enterici  $\mu$
- i PAMORAs sono il trattamento di II linea per la OIC refrattaria al trattamento con comuni lassativi
- prevenire e trattare precocemente la OIC aumenta l'aderenza alla terapia con oppioidi ovvero il controllo delle algie ed il conseguente miglioramento della qualità della vita e della sopravvivenza con risvolti di farmaco-economia.

## Bibliografia

1. Toccaceli V, Francia N, Cascavilla I, et al. Dolore cronico in Italia e suoi correlati psicosociali dall'indagine europea sulla salute 2019. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/ben/2024/2/dolore-cronico-cancro-europa-2019>.
2. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2023. Disponibile online: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-il-rapporto-osmed-2023-l-uso-dei-farmaci-in-italia-#:~:text=Nel%202023%20in%20Italia%20ogni,3%25%20acquistate%20direttamente%20dal%20cittadino..>
3. Alvaro D, Coluzzi F, Gianni W, et al. Opioid-induced constipation in real-world practice: a physician survey, 1 year later. *Pain Ther* 2022;11:477-91.
4. Varrassi G, Banerji V, Gianni W, et al. Impact and consequences of opioid-induced constipation: a survey of patients. *Pain Ther* 2021;10:1139-53.
5. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, et al. ESMO guidelines committee. diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29:iv111-25.
6. Coyne KS, LoCasale RJ, Datto CJ, et al. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:269-81.
7. Okdal T, Emmanuel A, Morlion B, et al. Recommendations for the management of opioid-induced constipation- how to improve usability in clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 17:975-83.
8. Lenti S, Felici M, Campanini M, et al. La comunicazione con il paziente e tra professionisti nella gestione del paziente complesso in medicina interna. *Ital J Med* 2017;5:1-81.
9. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61.
10. Coluzzi F, Scerpa MS, Pergolizzi J. Naldemedine: a new option for OIBD. *J Pain Res* 2020;13:1209-22.
11. Olesen AE, Drewes AM. Validated tools for evaluating opioid-induced bowel dysfunction. *Adv Ther* 2011;28: 279-94.
12. Andresen V, Banerji V, Hall G, 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;6:1254-66.
13. Alvaro D, Caraceni AT, Coluzzi F, et al. What to do and what not to do in the management of opioid-induced constipation: a choosing wisely report. *Pain Ther* 2020;9:657-67. Erratum in: *Pain Ther* 2020;9: 669-70.
14. Ducrotté P, Caussé C. The Bowel Function Index: a new validated scale for assessing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin* 2012;28:457-66.
15. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain* 2017;21:3-19.
16. Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J* 2019;7:7-20. Erratum in: *United European Gastroenterol J* 2019;7:178.
17. AIOM. Linee guida terapia del dolore in oncologia. 2019. Disponibile online: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_LG\\_AIOM\\_Terapia\\_dolore.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Terapia_dolore.pdf).
18. Crockett S, Greer KB, Sultan S. Opioid-induced constipation (OIC) guideline. *Gastroenterology* 2019; 156:228.
19. Emmanuel A, Johnson M, McSkimming P, et al. Laxatives do not improve symptoms of opioid-induced constipation: results of a patient survey. *Pain Med* 2017;18:1932-40.
20. Varrassi G, Casale G, De Marinis MG, et al. Improving diagnosis and management of opioid-induced constipation (OIC) in clinical practice: an Italian expert opinion. *J Clin Med* 2024;13:6689.
21. Hale M, Wild J, Reddy J, et al. 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;2:555-64.
22. 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;159:987-94.
23. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3859-66.
24. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014;370:2387-96.
25. Webster L, Chey WD, Tack J, et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:771-9.
26. Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezón Gutiérrez L, et al. Efficacy of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer: a 3-month follow-up analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2021;11:25-31.
27. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
28. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009;7:39-46.
29. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283: 367-72.
30. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, et al. Fixed-dose subcutaneous methylnaltrexone in patients with advanced illness and opioid-induced constipation: results of a randomized, placebo-controlled study and open-label extension. *J Palliat Med* 2015;18:593-600.
31. Chamberlain BH, Rhiner M, Slatkin NE, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for opioid-induced

- constipation in advanced-illness patients with or without active cancer. *Pain Manag* 2020;10:73-84.
32. Iyer SS, Randazzo BP, Tzanis EL, et al. Effect of subcutaneous methylnaltrexone on patient-reported constipation symptoms. *Value Health* 2011;14:177-83.
  33. Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011;12:554-62.
  34. De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, et al. Management of opioid-induced constipation and bowel dysfunction: expert opinion of an Italian multidisciplinary panel. *Adv Ther* 2021;38:3589-621.

## 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:

- più di 3 autori, citare 3 autori, et al. Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- titolo del lavoro in stampatello minuscolo;

### STAFF EDITORIALE

Giulia Bertoni, Journal Manager  
[giulia.bertoni@pagepress.org](mailto:giulia.bertoni@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



[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)  
[info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

- nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
    - ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
    - Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
    - Medline List of Journal Titles ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt));
  - inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
  - NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
  - citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
  - 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, Pfaffler 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: [m.meschi@ausl.mo.it](mailto:m.meschi@ausl.mo.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: [giulia.bertoni@pagepress.org](mailto:giulia.bertoni@pagepress.org). Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impaginazione 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](http://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.

### 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: ottobre 2025.



## 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

##### 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).

##### 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 postmarketing (vedere paragrafo 4.8) 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<sup>2</sup> e anamnesi positiva per ipertensione e/o dislipidemia che costituivano i fattori di rischio più comunemente segnalati.

#### Compromissione renale grave

A causa della limitata esperienza terapeutica in pazienti con compromissione renale grave, questi pazienti devono essere

sottoposti a monitoraggio clinico quando iniziano la terapia con naldemedina (vedere paragrafo 4.2).

#### 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).

#### 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). Il trattamento di questi pazienti richiede cautela.

#### 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 Pglicoproteina (Pgp) (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 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 <sup>a</sup>	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale <sup>b</sup> Nausea Vomito			Perforazione gastrointestinale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sindrome di astinenza da oppioidi		

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>		Perforazione gastrointestinale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Sindrome di astinenza da oppioidi	

<sup>a</sup> 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, 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 oppioidi, 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  $\geq 30$  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:  $\geq 3$  SBM alla settimana e una variazione rispetto al basale di  $\geq 1$  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)
<b>Proporzione di responder SBM</b>	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*)	
<b>Variazione della frequenza settimanale di SBM (media dei minimi quadrati)</b>				
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
<b>Variazione della frequenza settimanale di CSBM (media dei minimi quadrati)</b>				
Dal basale alle ultime 2 settimane di trattamento**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>Variazione della frequenza settimanale di SBM senza sforzo (media dei minimi quadrati)</b>				
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
<b>Variazione della frequenza settimanale di movimenti intestinali</b>		
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  $\geq 14$  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  $\leq 5$  SBM, nell'arco di 14 giorni consecutivi prima della randomizzazione, e  $\geq 1$  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  $\geq 3$  e un aumento rispetto al basale di SBM settimanali  $\geq 1$ , durante il periodo di trattamento di 2 settimane.

**Tabella 5. Proporzioni 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  $\alpha$ -1 acida e alla  $\gamma$ -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, Pgp, MATE1, MATE2K 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 di estrazione è stato osservato a 10 mg/kg/die, ma non è stato osservato a 1 mg/kg/die (12 volte l'esposizione [AUC<sub>0-24hr</sub>] 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<sub>0-24hr</sub>] 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<sub>0-24hr</sub>] nell'uomo a una dose orale di 200 microgrammi).

Il passaggio transplacentare di radioattività derivata da [carbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedina è stato osservato in femmine di ratto gravide. La radioattività derivata da [carbonil-<sup>14</sup>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. Il medicinale è disponibile in blister divisibili per dose unitaria in alluminio, contenenti 10 compresse.

Confezioni da 30 × 1 compresse in blister divisibili per dose unitaria.

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.  
Herengracht 464, 1017CA  
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  
EU/1/18/1291/007

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 febbraio 2019

Data del rinnovo più recente: 3 novembre 2023

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

30/05/2025

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	€ 76,80*

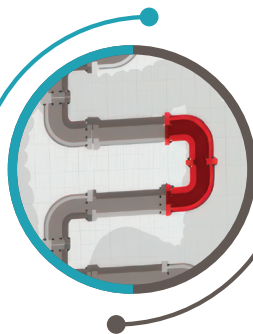
\* Al lordo delle riduzioni previste per legge







- Si raccomanda la **prescrizione di lassativi** come trattamento di prima linea **sin dall'inizio di una terapia prolungata con oppioidi**, per cercare di prevenire l'OIC<sup>2</sup>



- In caso di OIC non rispondente al lassativo, dovrebbe essere considerato un trattamento con **PAMORA** (Peripherally Acting MuOpioid Receptor Antagonist).<sup>2</sup>
- La resistenza ai lassativi è definita come "mancata risposta dopo 3 giorni".<sup>2</sup>

## UNA COMPRESSA AL GIORNO PER IL TRATTAMENTO DELLA STIPSI INDOTTA DA OPIACEI (OIC) NEI PAZIENTI ADULTI CHE SONO STATI TRATTATI IN PRECEDENZA CON UN LASSATIVO<sup>3</sup>



La dose raccomandata di naldemedina è **una compressa al giorno** (200 microgrammi).<sup>3</sup>



Naldemedina può essere assunta in **qualsunque momento della giornata**, ma si raccomanda di assumerla ogni giorno alla stessa ora.<sup>3</sup>



Non è richiesta una **modifica del regime posologico degli analgesici** prima di iniziare il trattamento.<sup>3</sup>



Naldemedina può essere assunta **con o senza cibo**.<sup>3</sup>



Naldemedina può essere usata **con o senza lassativi**.<sup>3</sup>



L'emivita di eliminazione terminale apparente di naldemedina è di circa 11 ore.<sup>3</sup>



Non è richiesto un aggiustamento della dose nei **pazienti di età >65 anni**.<sup>3</sup>



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.<sup>3</sup>



Non è richiesto un aggiustamento della dose nei **pazienti con compromissione renale**.  
A causa della limitata esperienza terapeutica, i pazienti con compromissione renale grave devono essere sottoposti a monitoraggio clinico quando iniziano la terapia con naldemedina.<sup>3</sup>

<sup>#</sup>Ma si raccomanda di assumerlo ogni giorno alla stessa ora.  
OIC: Opioid-Induced Constipation, stipsi indotta da oppioidi.

Elaborazione grafica di dati testuali di Ref. 3

### Classe: A - Nota AIFA 90

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).  
Prezzo: € 76,80 (al lordo delle riduzioni previste per legge)

#### Bibliografia:

1. Bell TJ et al. Pain Med. 2009 Jan;10(1).; 2. Varrassi et al, Improving Diagnosis and Management of Opioid-Induced Constipation (OIC) in Clinical Practice: An Italian Expert Opinion, 2024.;
3. RCP RIZMOIC<sup>®</sup>, versione corrente.

Codice deposito: PP-IT-NAL-0087 - Pubblicità rivolta ai medici depositata in AIFA il 16/09/2025  
VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO

