

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 post-marketing (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/m² 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 P-glicoproteina (P-gp) (vedere paragrafo 5.2).

Interazioni con inibitori del CYP3A

Itraconazolo, un inibitore forte del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a naldemedina di 2,9 volte, con conseguente potenziale aumento del rischio di reazioni avverse.

L'uso concomitante di inibitori forti del CYP3A, quali succo di pompelmo, itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina e claritromicina, deve essere evitato. Qualora l'uso con inibitori forti del CYP3A sia inevitabile, monitorare le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A, quali fluconazolo, può aumentare la concentrazione plasmatica di naldemedina. In caso di utilizzo con moderati inibitori del CYP3A, monitorare le reazioni avverse.

Non esiste alcun rischio di interazione con l'uso concomitante di inibitori lievi del CYP3A.

Interazione con induttori forti e moderati del CYP3A

Rifampicina, un induttore forte del CYP3A, ha diminuito significativamente l'esposizione a naldemedina (dell'83%).

L'uso concomitante di induttori forti del CYP3A, quali iperico (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è raccomandato. L'uso concomitante di naldemedina con induttori moderati (ad es. efavirenz) non è stato accertato e i pazienti devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Interazione con inibitori forti della P-gp

L'uso concomitante di inibitori della P-gp, quali ciclosporina, può aumentare le concentrazioni plasmatiche di naldemedina. Se naldemedina viene utilizzata con inibitori forti della P-gp, monitorare le reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di naldemedina in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di naldemedina durante la gravidanza può accelerare l'astinenza da oppioidi nel feto, a causa dell'imaturità della barriera ematoencefalica fetale.

Naldemedina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con naldemedina.

Allattamento

Non è noto se naldemedina/metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di naldemedina nel latte (vedere paragrafo 5.3).

A dosi terapeutiche, la maggior parte degli oppioidi (ad es. morfina, meperidina, metadone) viene 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

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

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

^aUna segnalazione grave di reazione di ipersensibilità è stata osservata negli studi clinici con naldemedina. Il paziente si è ripreso dopo l'interruzione dello studio

^bTermini preferiti MedDRA: dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore e fastidio addominale

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

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

^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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

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 ≥ 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 $\geq 25\%$ di tutti i movimenti intestinali, indipendentemente dall'uso di lassativi di salvataggio: presenza di sforzo durante il movimento intestinale, sensazione di evacuazione incompleta, evacuazione di feci dure o piccoli granuli.

Negli studi V9222 e V9236, l'età media dei soggetti era 64,3 anni; il 51,8% aveva 65 anni di età o più, il 39,4% era costituito da donne e il 97,1% era giapponese.

Naldemedina 200 microgrammi o placebo sono stati somministrati per 2 settimane ai pazienti oncologici con OIC. L'endpoint primario per lo studio V9236 e l'endpoint secondario, senza aggiustamento per la molteplicità, per lo studio V9222 erano la proporzione di responder SBM durante il periodo di trattamento di 2 settimane. Un responder era definito come un paziente con una frequenza settimanale di SBM ≥ 3 e un aumento rispetto al basale di SBM settimanali ≥ 1 , durante il periodo di trattamento di 2 settimane.

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

	V9222			V9236		
	Naldemedina (N = 58)	Placebo (N = 56)	Differenza di trattamento [IC al 95%]	Naldemedina (N = 97)	Placebo (N = 96)	Differenza di trattamento [IC al 95%]
Pazienti responder, n (%)	45 (77,6%)	21 (37,5%)	40,1% [23,5%, 56,7%]	69 (71,1%)	33 (34,4%)	36,8% [23,7%, 49,9%]
Valore p*			< 0,0001			< 0,0001

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rizmoic in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Naldemedina è assorbita con un tempo al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica pari a circa 0,75 ore a digiuno. La biodisponibilità assoluta di naldemedina non è stata stabilita. Si stima che la biodisponibilità assoluta di naldemedina sia compresa in un intervallo dal 20% al 56%.

Il cibo non ha alcun effetto clinicamente significativo. Il picco di concentrazione plasmatica si è ridotto del 35% e il tempo al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica è stato ritardato da 0,75 ore a digiuno a 2,5 ore a stomaco pieno, mentre nessuna differenza significativa è stata osservata nell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo con l'assunzione di cibo. Sulla base di questi dati, naldemedina può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Naldemedina è altamente legata alle proteine sieriche, prevalentemente all'albumina sierica umana e, in misura minore, alla glicoproteina α -1 acida e alla γ -globulina, con un rapporto medio di legame alle proteine nell'uomo del 93,2%. Il volume di distribuzione apparente è circa 155 litri.

Biotrasformazione

Naldemedina è metabolizzata principalmente dal CYP3A in nor-naldemedina, con un contributo di minore entità dell'UGT1A3 a formare naldemedina 3-G.

Dopo la somministrazione orale di naldemedina marcata con [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 benamidina 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-¹⁴C]-naldemedina e il 20,4% e il 64,3% della dose sono stati escreti, rispettivamente, come [carbonil-¹⁴C]-naldemedina nelle urine e nelle feci. Circa il 20% della dose di naldemedina viene escreto immodificato nelle urine.

Linearità/Non linearità

Il picco di concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo sono aumentati in modo quasi proporzionale alla dose nell'intervallo di dose da 0,1 a 100 mg. Un leggero accumulo (da 1 a 1,3 volte) per il picco di concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è stato osservato dopo la somministrazione di dosi multiple una volta al giorno, a digiuno, per 10 giorni.

Farmacocinetica in sottopopolazioni

Età, sesso, peso corporeo ed etnia

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione derivata dagli studi clinici con naldemedina non ha individuato un effetto clinicamente significativo di età, sesso, peso corporeo o etnia sulla farmacocinetica di naldemedina.

La farmacocinetica di naldemedina nella popolazione pediatrica non è stata studiata (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di naldemedina dopo la somministrazione di una dose singola di 200 microgrammi di naldemedina è stata studiata in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o grave, o con malattia renale allo stadio terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) che necessitavano di emodialisi, e confrontata con soggetti sani con funzione renale nella norma.

La farmacocinetica di naldemedina è risultata simile tra i soggetti con compromissione renale lieve, moderata o grave, o i soggetti con ESRD che necessitavano di emodialisi, e i soggetti sani con funzione renale nella norma.

Le concentrazioni plasmatiche di naldemedina in soggetti con ESRD che necessitavano di dialisi sono risultate simili quando naldemedina è stata somministrata prima o dopo l'emodialisi, indicando che naldemedina non viene eliminata dall'organismo con questa procedura.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di una dose singola di 200 microgrammi di naldemedina è stato studiato in soggetti con compromissione epatica classificata come lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B) e confrontato con soggetti sani con funzione epatica nella norma. La farmacocinetica di naldemedina è risultata simile tra i soggetti con compromissione epatica lieve o moderata e i soggetti sani con funzione epatica nella norma. L'effetto della compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di naldemedina non è stato valutato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e sviluppo embrionale-fetale.

Nello studio sulla fertilità e il primo sviluppo embrionale nel ratto, un prolungamento della fase diestraneale è stato osservato a 10 mg/kg/die, ma non è stato osservato a 1 mg/kg/die (12 volte l'esposizione [AUC_{0-24hr}] nell'uomo a una dose orale di 200 microgrammi). L'effetto sul ciclo estrale non è considerato clinicamente pertinente alla dose terapeutica proposta. Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive maschili o femminili a una dose fino a 1 000 mg/kg/die (oltre 16 000 volte l'esposizione [AUC_{0-24hr}] nell'uomo a una dose orale di 200 microgrammi).

Nello studio sullo sviluppo pre- e postnatale nel ratto, una madre è morta al momento del parto a una dose di 1 000 mg/kg/die, mentre scarso allattamento, soppressione dell'incremento del peso corporeo e riduzione del consumo di cibo sono stati osservati a 30 e 1 000 mg/kg/die. Riduzioni dell'indice di vitalità al Giorno 4 dopo la nascita sono state osservate a 30 e 1 000 mg/kg/die, mentre basso peso corporeo e ritardato dispiegamento del padiglione auricolare sono stati osservati a 1 000 mg/kg/die nei cuccioli. Non vi sono stati effetti avversi sullo sviluppo pre- e postnatale a 1 mg/kg/die (12 volte l'esposizione [AUC_{0-24hr}] nell'uomo a una dose orale di 200 microgrammi).

Il passaggio transplacentare di radioattività derivata da [carbonil-¹⁴C]-naldemedina è stato osservato in femmine di ratto gravide. La radioattività derivata da [carbonil-¹⁴C]-naldemedina è stata escreta nel latte nei ratti in allattamento.

Negli studi di tossicità giovanile condotti nei ratti, agli stessi livelli di dose, l'esposizione negli animali giovani (10° giorno post-natale) è risultata aumentata rispetto agli animali adulti (da 2,3 a 7,4 volte). Nuovi rilievi istopatologici sono stati osservati a tutte le dosi testate nelle femmine di ratto, nelle ovaie (follicoli terziari/cisti luteiniche), oltre a cicli estrali irregolari, iperplasia della ghiandola mammaria e mucificazione vaginale già osservati negli animali adulti (la dose minima testata corrispondeva a un margine di esposizione di 6 o superiore, a seconda dell'età dei cuccioli). È stata osservata inoltre apertura vaginale anticipata di tre giorni, indicativa di un esordio precoce della maturità sessuale, ma solo a esposizioni elevate ritenute sufficientemente superiori all'esposizione umana massima, a una dose orale di 200 microgrammi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio contenente 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.

Confezioni da 7, 10, 28, 30, 84 o 100 compresse rivestite con film.

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: 03 novembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rizmoic 200 microgrammi compresse rivestite con film

naldemedina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 microgrammi di naldemedina (come tosilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

7 compresse rivestite con film

10 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

30 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/18/1291/001	7 compresse rivestite con film
EU/1/18/1291/002	28 compresse rivestite con film
EU/1/18/1291/003	84 compresse rivestite con film
EU/1/18/1291/004	10 compresse rivestite con film
EU/1/18/1291/005	30 compresse rivestite con film
EU/1/18/1291/006	100 compresse rivestite con film
EU/1/18/1291/007	30 × 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rizmoic

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Rizmoic 200 microgrammi compresse

naldemedina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shionogi

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rizmoic 200 microgrammi compresse rivestite con film naldemedina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rizmoic e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rizmoic
3. Come prendere Rizmoic
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rizmoic
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rizmoic e a cosa serve

Rizmoic contiene il principio attivo naldemedina.

È un medicinale usato negli adulti per il trattamento della stitichezza causata da medicinali antidolorifici chiamati oppioidi (ad es. morfina, ossicodone, fentanil, tramadolo, codeina, idromorfone, metadone).

Il medicinale antidolorifico oppioide può causare i seguenti sintomi:

- riduzione della frequenza di evacuazione delle feci
- feci dure
- mal di stomaco
- dolore al retto durante l'evacuazione di feci dure
- sensazione di mancato svuotamento dell'intestino dopo l'evacuazione.

Rizmoic può essere impiegato nei pazienti che usano un medicinale oppioide per il dolore oncologico o per il dolore cronico non oncologico, dopo essere stati trattati in precedenza con un lassativo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rizmoic

Non prenda Rizmoic

- se è allergico a naldemedina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se l'intestino è bloccato o perforato o se vi è un rischio elevato di blocco dell'intestino, poiché tale blocco può causare lo sviluppo di un foro nella parete intestinale.

Non prenda questo medicinale se lei rientra in uno dei casi sopra elencati. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Rizmoic.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista **prima di prendere** Rizmoic:

- se soffre di una malattia che può interessare la parete intestinale, ad esempio:
 - ulcera dello stomaco;
 - colon ingrossato a causa di una malattia nota come sindrome di Ogilvie;
 - diverticolite (una malattia in cui l'intestino è infiammato);
 - cancro dell'intestino o del peritoneo. Il peritoneo è il rivestimento dell'area intestinale;
 - una malattia che causa grave infiammazione del tratto digerente, come il morbo di Crohn.
- se ha un cancro al cervello o al sistema nervoso centrale, sclerosi multipla o malattia di Alzheimer. Se ha una di queste malattie e sviluppa sintomi di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4) o se il medicinale oppioide non controlla più il dolore, contatti immediatamente il medico.
- se ha avuto un attacco cardiaco, un ictus o un attacco ischemico transitorio negli ultimi 3 mesi. Il medico deve tenerla sotto controllo se lei assume Rizmoic.
- se ha una grave malattia del fegato, come malattia epatica alcolica, infezione epatica virale o funzionalità del fegato compromessa. Rizmoic non deve essere usato in questi pazienti.
- se sta assumendo specifici medicinali come itraconazolo per il trattamento delle infezioni da funghi, o un antibiotico chiamato rifampicina per il trattamento della tubercolosi e di altre infezioni. Vedere “Altri medicinali e Rizmoic”.

Se rientra in uno dei casi sopra citati o se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Rizmoic.

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista **durante il trattamento** con Rizmoic:

- se sviluppa dolore di stomaco **intenso, duraturo o in peggioramento**, perché può essere un sintomo dello sviluppo di un foro nella parete intestinale e può avere esito fatale. Si rivolga immediatamente al medico e smetta di prendere Rizmoic.
- se soffre di **sintomi della sindrome di astinenza da oppioidi** (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati), che può svilupparsi entro alcuni minuti e fino a diversi giorni dopo l'assunzione di un medicinale come Rizmoic. Smetta di prendere Rizmoic e contatti il medico se sviluppa sintomi di astinenza da oppioidi.
- se ha **diarrea o mal di stomaco intensi**, informi il medico in modo che il medico possa tenerla sotto osservazione e trattarla con reidratazione e medicinali adeguati, se necessario.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è adatto a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché non si conoscono gli effetti del medicinale nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Rizmoic

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Consulti il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- Rifampicina, claritromicina o telitromicina (medicinali antibiotici)
- Itraconazolo o ketoconazolo (medicinali per trattare le infezioni da funghi)
- Ritonavir, indinavir o saquinavir (medicinali per l'infezione da HIV)
- Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital (medicinali per il trattamento dell'epilessia)
- Iperico (*Hypericum perforatum*), un medicinale erboristico usato per la depressione
- Ciclosporina, un medicinale usato nei pazienti che sono stati sottoposti a un trapianto d'organo o usato per il trattamento dell'artrite reumatoide.

L'uso di questi medicinali con Rizmoic può influenzare l'azione di naldemedina o aumentarne gli effetti indesiderati.

Rizmoic con bevande

Non deve bere grandi quantità di succo di pompelmo durante il trattamento con Rizmoic perché, in questo caso, la quantità di naldemedina nel sangue può aumentare eccessivamente e possono manifestarsi più effetti indesiderati (i possibili effetti indesiderati sono elencati al paragrafo 4).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Gli effetti del medicinale nelle donne in gravidanza non sono noti. L'uso di Rizmoic durante la gravidanza può causare astinenza da oppioidi nel bambino (vedere paragrafo 4). Il medico le comunicherà se può utilizzare Rizmoic in caso di gravidanza.

Non allatti durante il trattamento con Rizmoic, perché non è noto se naldemedina passi nel latte materno. Consulti il medico se sta già allattando con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Rizmoic non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Rizmoic contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Rizmoic

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose raccomandata è una compressa da 200 microgrammi una volta al giorno.
- Può prendere Rizmoic con o senza lassativi.
- Può prendere Rizmoic in qualunque momento della giornata, durante i pasti o lontano dai pasti. Tuttavia, una volta iniziato il trattamento con il medicinale, lo prenda ogni giorno circa alla stessa ora.
- Non è necessario modificare la dose del medicinale oppioide prima di iniziare Rizmoic.

Se interrompe il trattamento con il medicinale oppioide

Il medico le indicherà di smettere di prendere Rizmoic quando smette di prendere il medicinale antidolorifico oppioide. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di interrompere il trattamento con Rizmoic, al fine di evitare un peggioramento dei sintomi.

Se prende più Rizmoic di quanto deve

Se ha preso più Rizmoic di quanto deve, consulti il medico o si rechi in ospedale. Sarà monitorato per rilevare i sintomi di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 2, in "Avvertenze e precauzioni", e paragrafo 4).

Se dimentica di prendere Rizmoic

Se dimentica una compressa di Rizmoic, la prenda non appena se ne ricorda.

Tuttavia, se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata e attenda il momento di prendere la prossima compressa.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Rizmoic

Se interrompe il trattamento con Rizmoic mentre continua ad assumere il medicinale oppioide, la stitichezza può ripresentarsi.

Consulti il medico se interrompe il trattamento con Rizmoic.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi osservati nei pazienti trattati con Rizmoic sono stati i sintomi di astinenza da oppioidi. Questo effetto indesiderato è non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100).

Smetta di prendere Rizmoic e contatti il medico se compare una combinazione di 3 o più dei seguenti sintomi di **astinenza da oppioidi** nello stesso giorno:

- sensazione di depressione
- nausea (sensazione di malessere) o vomito
- dolore ai muscoli
- lacrimazione degli occhi o naso che cola
- dilatazione delle pupille
- pelle d'oca
- sudorazione
- diarrea
- sbadiglio
- febbre
- impossibilità di dormire

Con questo medicinale possono comparire i seguenti effetti indesiderati:

Se è in trattamento con un medicinale oppioide per il dolore cronico non dovuto al cancro.

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1.000):

- Se compare una reazione allergica grave, interrompa l'assunzione di Rizmoic e consulti il medico o si rechi in ospedale immediatamente. Le reazioni allergiche gravi comprendono: gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra o della gola, che può causare difficoltà a deglutire o a respirare, prurito e orticaria.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- diarrea
- dolore allo stomaco
- nausea (sensazione di star male)
- vomito

Se è in trattamento con un medicinale oppioide per il cancro.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- diarrea

Comune:

- dolore allo stomaco

Se è in trattamento con un medicinale oppioide per il cancro o per il dolore cronico non dovuto al cancro.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- perforazione gastrointestinale (sviluppo di un foro nella parete intestinale)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rizmoic

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sui blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere le compresse dalla luce e dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rizmoic

- Ogni compressa contiene 200 microgrammi di naldemedina (come tosilato).
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: mannitolo, croscarmellosa sodica (vedere paragrafo 2 in "Rizmoic contiene sodio") e magnesio stearato.
Film di rivestimento: ipromellosa, talco e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rizmoic e contenuto della confezione

Rizmoic è una compressa rivestita con film 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.

Il medicinale è disponibile in blister di alluminio, contenenti 7, 10 o 14 compresse.

Confezioni da 7, 10, 28, 30, 84 o 100 compresse.

Il medicinale è disponibile in blister divisibili per dose unitaria di alluminio, contenenti 10 compresse.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel proprio paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

Shionogi B.V.
Herengracht 464, 1017CA
Amsterdam
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

IS, MT, PT

Shionogi B.V.
Tel/Sími:
+31204917439
contact@shionogi.eu

BE & LU

Viatis
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00
info.be@viatis.com

BG

Mylan EOOD
Тел.: +359 2 44 55 400

CZ

Viatis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

DK

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32
infodk@viatis.com

DE

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

EE

Viatis OÜ
Tel: +372 636 3052
info.ee@viatis.com

EL

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002
infogr@viatis.com

ES

Casen Recordati, S.L.
Tel: +34 91 659 15 50
info@casenrecordati.com

FR

Viatis Santé
Tél: +33 (0)1 40 80 15 55
medinfo.france@viatis.com

HR

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

IE

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

CY

CPO Pharmaceuticals
Limited Τηλ: 357 22863100
info@papaellinas.com

LV

Viatis SIA
Tel : +371 676 055 80
info.lv@viatis.com

LT

Viatis UAB
Tel : +370 52051288
info.lt@viatis.com

HU

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: +3614652100
GRAEUHungary@viatis.com

NL

Mylan Healthcare B.V. Tel:
+31 (0)20 426 33 00
Medical.nl@viatis.com

NO

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00
Medinfo.norge@viatis.com

AT

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

PL

Molteni Farmaceutici Polska
Sp. Z o.o
Tel.: +48 (12) 653 15 71
biuro@molteni.com.pl

RO

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

SI

Viatis d.o.o.
Tel: 00 386 1 23 63 180
slo.regulatory@vitris.com

SK

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100
infoslovakia@viatis.com

FI

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555
infofi@viatis.com

IT

Shionogi Srl

Tel: +39 06 94 805 118

contattaci@rizmoic.it

SE

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

info.sweden@viatis.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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