

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rizmoic 200 microgramos comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 200 microgramos de naldemedina (como tosilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido redondo, de aproximadamente 6,5 mm de diámetro, de color amarillo, con la inscripción “222” y el logotipo de Shionogi en una cara y “0,2” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Rizmoic está indicado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos que han recibido previamente tratamiento con un laxante.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

La dosis recomendada de naldemedina es 200 microgramos (un comprimido) al día.

Se puede utilizar con o sin laxantes. Se puede tomar a cualquier hora del día pero se recomienda tomarlo a la misma hora todos los días.

No es necesario modificar la pauta posológica de los analgésicos antes de iniciar Rizmoic.

Se debe suspender el tratamiento con Rizmoic si se suspende el analgésico opioide.

#### *Poblaciones especiales*

##### Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Debido a la experiencia terapéutica limitada en pacientes de 75 años y mayores, el tratamiento con naldemedina se debe iniciar con precaución en este grupo etario.

##### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Debido a la experiencia terapéutica limitada, se debe supervisar clínicamente a los pacientes con insuficiencia renal grave cuando inician el tratamiento con naldemedina.

##### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

##### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de naldemedina en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

## Forma de administración

Vía oral.

Rizmoic se debe tomar una vez al día, con o sin alimentos (ver sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con sospecha o certeza de obstrucción o perforación gastrointestinal o pacientes con riesgo elevado de obstrucción recurrente, debido al posible riesgo de perforación gastrointestinal (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Perforación gastrointestinal

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal durante la poscomercialización (ver sección 4.8), incluidos casos mortales, tras el uso de naldemedina en pacientes con riesgo elevado de perforación gastrointestinal (p. ej., enfermedad diverticular y neoplasias malignas subyacentes del tubo digestivo o metástasis peritoneales).

Naldemedina no se debe utilizar en pacientes con sospecha o certeza de obstrucción gastrointestinal ni en pacientes con riesgo elevado de obstrucción recurrente, debido al posible riesgo de perforación gastrointestinal (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución con el uso de naldemedina en pacientes con cualquier afección que pudiera ocasionar una alteración de la integridad de la pared del tubo digestivo (p. ej., enfermedad ulcerosa péptica, síndrome de Ogilvie, neoplasia maligna del tubo digestivo o enfermedad de Crohn). Se debe tener en cuenta la relación beneficio-riesgo global para cada paciente. Se debe supervisar a los pacientes por si presentan dolor abdominal intenso o persistente, o un empeoramiento del mismo. Si se sospecha obstrucción o perforación, se debe suspender el tratamiento con naldemedina (ver sección 4.3).

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Se han notificado reacciones adversas abdominales (p. ej., dolor abdominal, vómitos y diarrea) con Rizmoic. Se debe informar a los pacientes que comuniquen a su médico cualquier síntoma intenso o persistente, o un empeoramiento del mismo. En caso de diarrea y dolor abdominal intensos, se debe supervisar al paciente y tratarle la deshidratación utilizando rehidratación y el tratamiento adecuado según proceda (ver sección 4.8).

#### Síndrome de abstinencia a opioides

El síndrome de abstinencia a opioides es una agrupación de tres o más de los siguientes signos o síntomas: estado de ánimo disfórico, náuseas o vómitos, dolores musculares, lagrimeo o rinorrea, dilatación pupilar o piloerección o sudoración, diarrea, bostezos, fiebre o insomnio. El síndrome de abstinencia a opioides se desarrolla normalmente entre unos minutos y varios días después de la administración de un antagonista opioide. Se debe tener precaución con respecto a la retirada de los opioides. Se debe informar a los pacientes que suspendan el tratamiento con naldemedina y que se pongan en contacto con su médico si presentan síntomas de abstinencia a opioides. Se han notificado casos de posible síndrome de abstinencia a opioides en el programa clínico de naldemedina (ver sección 4.8).

Los pacientes con alteraciones de la barrera hematoencefálica (p. ej., neoplasias malignas cerebrales primarias, metástasis del sistema nervioso central (SNC) u otras afecciones inflamatorias, esclerosis múltiple activa y enfermedad de Alzheimer avanzada) pueden correr un mayor riesgo de presentar síntomas de abstinencia a opioides o de obtener una menor analgesia. Se debe tener en cuenta la

relación beneficio-riesgo global de naldemedina en estos pacientes y se les debe realizar una supervisión estrecha por si presentan síntomas de abstinencia a opioides.

#### Pacientes con enfermedades cardiovasculares

No se estudió naldemedina en el programa de ensayos clínicos en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, ictus o ataque isquémico transitorio en los 3 meses anteriores a la selección. Se debe supervisar clínicamente a estos pacientes cuando toman Rizmoic.

Un estudio del intervalo QTc llevado a cabo con naldemedina en voluntarios sanos no indicó ninguna prolongación en el intervalo QT. Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular no fueron excluidos del programa de ensayos clínicos con naldemedina. Los factores de riesgo notificados con mayor frecuencia fueron un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y antecedentes médicos de hipertensión y/o dislipidemia.

#### Insuficiencia renal grave

Debido a que la experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada, es necesario supervisar clínicamente a estos pacientes al iniciar el tratamiento con naldemedina (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática grave

No se ha estudiado naldemedina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso de naldemedina en dichos pacientes (ver sección 4.2).

#### Analgésicos opioides

Hay experiencia limitada en pacientes tratados con analgésicos opioides a dosis diarias mayores a la equivalente a 400 mg de morfina. No hay experiencia en pacientes tratados para el estreñimiento inducido por agonistas  $\mu$  ( $\mu$ ) parciales de opioides (p. ej., buprenorfina). Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes.

#### Uso concomitante con inhibidores e inductores potentes de CYP3A

El uso concomitante de naldemedina con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina y claritromicina) produce un aumento de la exposición a naldemedina y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A.

El uso concomitante de naldemedina con inductores potentes de CYP3A (p. ej., hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) produce una reducción de la exposición a naldemedina y puede reducir la eficacia de naldemedina. No se recomienda el uso concomitante con inductores potentes de CYP3A (ver sección 4.5). No se ha establecido el uso concomitante de naldemedina con inductores moderados de CYP3A (p. ej., efavirenz) y se debe utilizar con precaución (ver sección 4.5).

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de otros medicamentos en naldemedina

Naldemedina se metaboliza principalmente por CYP3A con alguna contribución de UGT1A3 y es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) (ver sección 5.2).

#### *Interacciones con inhibidores de CYP3A*

Itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a naldemedina en 2,9 veces, lo que puede dar lugar a un mayor riesgo de reacciones adversas.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A como zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina y claritromicina. Si es inevitable el uso con inhibidores potentes de CYP3A, se debe supervisar al paciente por si presenta reacciones adversas (ver sección 4.4).

El uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A como fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de naldemedina. Si se utiliza con inhibidores moderados de CYP3A, se debe supervisar al paciente por si presenta reacciones adversas.

No hay riesgo de interacciones con el uso concomitante de inhibidores débiles de CYP3A.

#### *Interacción con inductores potentes y moderados de CYP3A*

Rifampicina, un inductor potente de CYP3A, redujo significativamente la exposición a naldemedina en un 83 %.

No se recomienda el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. No se ha establecido el uso concomitante de naldemedina con inductores moderados de CYP3A (p. ej., efavirenz), y se debe supervisar a los pacientes (ver sección 4.4).

#### *Interacción con inhibidores potentes de P-gp*

El uso concomitante de inhibidores de P-gp como ciclosporina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de naldemedina. Si se utiliza naldemedina con inhibidores potentes de P-gp, se debe supervisar al paciente por si presenta reacciones adversas.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de naldemedina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El uso de naldemedina durante el embarazo puede precipitar el síndrome de abstinencia a opioides en el feto debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica fetal.

No debe utilizarse naldemedina durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con naldemedina.

### Lactancia

Se desconoce si naldemedina/metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en ratas muestran que naldemedina se excreta en la leche (ver sección 5.3).

A dosis terapéuticas, la mayoría de los opioides (p. ej., morfina, meperidina, metadona) se excretan en la leche materna en cantidades mínimas. Existe la posibilidad teórica de que naldemedina provoque el síndrome de abstinencia a opioides en un recién nacido lactante cuya madre esté tomando un agonista de los receptores opioides.

No se puede excluir el riesgo en el niño lactante.

No se debe utilizar naldemedina durante la lactancia.

### Fertilidad

No hay datos disponibles en seres humanos sobre el efecto de naldemedina en la fertilidad. Se ha demostrado que naldemedina no tiene ningún efecto adverso clínicamente relevante sobre la fertilidad o el rendimiento reproductor en las ratas de ambos sexos (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de naldemedina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides fueron dolor abdominal (7,8 %), diarrea (5,9 %), náuseas (3,6 %) y vómitos (1,1 %). La mayoría de estas reacciones adversas gastrointestinales fueron de gravedad leve a moderada y remitieron sin suspender el tratamiento con naldemedina. Se notificaron un caso grave de dolor abdominal y un caso grave de náuseas en pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides fueron diarrea (24,5 %) y dolor abdominal (3,9 %). La mayoría de estas reacciones adversas gastrointestinales fueron de gravedad leve a moderada y remitieron con tratamiento. Se notificaron dos casos graves de diarrea en pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con los comprimidos de 200 microgramos de naldemedina en pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides, y en pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides notificadas en los estudios clínicos se presentan en las tablas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada clasificación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Reacciones adversas presentadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia en pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad <sup>a</sup>	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal <sup>b</sup> Náuseas Vómitos			Perforación gastrointestinal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Síndrome de abstinencia a opioides		

<sup>a</sup>Se observó un caso grave de reacción de hipersensibilidad en los estudios clínicos con naldemedina. El paciente se recuperó tras interrumpir su participación en el estudio.

<sup>b</sup>Términos preferentes de MedDRA: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen y molestia abdominal.

**Tabla 2. Reacciones adversas presentadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia en pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dolor abdominal <sup>a</sup>		Perforación gastrointestinal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Síndrome de abstinencia a opioides	

<sup>a</sup>Términos preferentes de MedDRA: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen y molestia abdominal.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Síndrome de abstinencia a opioides*

Se produjeron posibles casos de abstinencia a opioides, definida como un mínimo de tres reacciones adversas posiblemente relacionadas con los síntomas de abstinencia a opioides que se produjeron el mismo día y que no estaban exclusivamente relacionadas con el aparato digestivo, en el 0,8 % (9/1163) de los pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides que tomaban naldemedina, en comparación con el 0,2 % (2/1165) de los pacientes que tomaban placebo independientemente del tratamiento opioide de mantenimiento, y en el 0,6 % (1/155) de los pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides que tomaban 200 microgramos de naldemedina, en comparación con el 0 % (0/152) de los pacientes que tomaban placebo. Los síntomas incluyeron, entre otros, hiperhidrosis, escalofrío, lagrimeo aumentado, acaloramiento/rubefacción, pirexia, estornudos, sensación de frío, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, artralgia, mialgia y taquicardia (ver sección 4.4).

##### *Trastornos gastrointestinales*

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos de pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides y de pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides fueron dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. La mayoría de estas reacciones adversas gastrointestinales fueron de gravedad leve a moderada y remitieron con tratamiento. La tasa de interrupción del tratamiento debido a los acontecimientos adversos gastrointestinales surgidos durante el tratamiento con 200 microgramos de naldemedina en comparación con placebo fue del 3,2 % y del 1 %, respectivamente, en los pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides y del 4,5 % y del 0 %, respectivamente, en los pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

### Voluntarios sanos

Se administraron dosis únicas de naldemedina de hasta 100 mg y dosis múltiples de hasta 30 mg/día durante 10 días a voluntarios sanos en los estudios clínicos. Se observaron aumentos, dependientes de la dosis, de las reacciones adversas relacionadas con el aparato digestivo, incluidos dolor abdominal, diarrea y náuseas. Estas reacciones fueron de gravedad leve o moderada y remitieron.

### Pacientes con estreñimiento inducido por opioides

Se han administrado dosis únicas (de 0,01 mg a 3 mg) y dosis múltiples de 0,4 mg/día de naldemedina a pacientes con estreñimiento inducido por opioides en los estudios clínicos. Un paciente que tomó una dosis única de 1 mg de naldemedina presentó síndrome de abstinencia grave a opioides, que incluía náuseas y cólicos estomacales, y recibió esomeprazol y ondansetrón para las náuseas y midazolam clorhidrato para los cólicos estomacales. Los síntomas remitieron. En los estudios clínicos, los pacientes con estreñimiento inducido por opioides que recibieron 0,4 mg/día (dos veces la dosis recomendada) durante 4 semanas presentaron un aumento de la incidencia de reacciones adversas medicamentosas relacionadas con el aparato digestivo, que incluían diarrea y dolor abdominal, a menudo 1 o 2 días después de la primera dosis.

### Tratamiento

No hay ningún antídoto específico para naldemedina. Naldemedina no se elimina del organismo con hemodiálisis. En caso de sobredosis, se debe supervisar estrechamente a los pacientes por si presentan posibles signos y síntomas de síndrome de abstinencia a opioides (ver sección 4.4) y se les debe administrar el tratamiento complementario adecuado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: laxantes, antagonistas de receptores de opioides periféricos, código ATC: A06AH05.

### Mecanismo de acción

Naldemedina es un antagonista de la unión de opioides en los receptores opioides mu, delta y kappa. Naldemedina actúa como un antagonista de los receptores opioides mu de acción periférica en tejidos como el tubo digestivo, reduciendo así los efectos astringentes de los opioides sin revertir los efectos de los opioides mediados por el sistema nervioso central (SNC).

Naldemedina es un derivado de naltrexona al que se ha añadido una cadena lateral que aumenta el peso molecular y la superficie polar, reduciendo así su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Se espera que la penetración de naldemedina en el SNC sea insignificante a la dosis recomendada. Además, naldemedina es un sustrato del transportador de eflujo de la glucoproteína P (P-gp), que podría asimismo intervenir en la reducción de la penetración de naldemedina en el SNC. Según esto, se espera que naldemedina ejerza sus efectos anti-astringentes en los opioides sin revertir sus efectos analgésicos mediados por el SNC.

### Eficacia clínica y seguridad

Se han establecido la eficacia y la seguridad de naldemedina en pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides y en pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides.

*Estudios clínicos en pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides*  
Se evaluaron la seguridad y la eficacia de naldemedina en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración e idénticos (estudios V9231 y V9232) en los que naldemedina se utilizó sin laxantes y en un tercer ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y a largo plazo de 52 semanas de duración (estudio V9235) en el que naldemedina se utilizó con o sin laxantes estables en pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides.

Los pacientes que recibían una dosis diaria estable de opioides equivalente a  $\geq 30$  mg de morfina desde al menos 4 semanas antes de la inclusión y con estreñimiento inducido por opioides notificado por los propios pacientes eran elegibles para participar.

En los estudios V9231 y V9232, el estreñimiento inducido por opioides se confirmó durante un periodo de preinclusión de dos semanas y se definió como un máximo de 4 deposiciones espontáneas en total durante 14 días consecutivos y  $< 3$  deposiciones espontáneas a la semana con al menos un 25 % de las mismas asociadas a uno o más de los siguientes síntomas: (1) esfuerzo defecatorio, (2) heces duras o caprinas; (3) sensación de evacuación incompleta; y (4) sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal. En el estudio V9235, el estreñimiento inducido por opioides se confirmó durante un periodo de preinclusión de dos semanas y se definió como un máximo de 4 deposiciones espontáneas en total durante 14 días consecutivos y  $< 3$  deposiciones espontáneas a la semana.

La deposición espontánea se definió como una deposición que se produce sin laxante de rescate durante las últimas 24 horas.

En los estudios V9231 y V9232, los pacientes tenían que estar sin utilizar laxantes o estar dispuestos a dejar de utilizarlos en el momento de la selección y estar dispuestos a utilizar únicamente los laxantes de rescate proporcionados durante los periodos de selección y de tratamiento. Todos los participantes del estudio tomaron previamente laxantes para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. En el estudio V9235, los pacientes que utilizaban una pauta posológica de laxantes estable en la selección (52,4 %) podían continuar utilizando esa misma pauta sin cambios durante todo el estudio. En los periodos de preinclusión y de tratamiento de los tres estudios, se utilizó bisacodilo como laxante de rescate si los pacientes no habían ido al baño en 72 horas, y se les permitió utilizar un enema en una ocasión si tras 24 horas de bisacodilo seguían sin ir al baño.

Los pacientes con indicios de anomalías estructurales significativas del tubo digestivo no fueron incluidos en estos estudios.

En total, 547 pacientes del estudio V9231, 551 pacientes del estudio V9232 y 1246 pacientes del estudio V9235 fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 200 microgramos de naldemedina o placebo una vez al día durante 12 semanas en los estudios V9231 y V9232, y durante 52 semanas en el estudio V9235.

En los estudios V9231, V9232 y V9235, la edad media de los sujetos era 53,2 años; el 14,8 % tenía 65 años o más; el 62,0 % eran mujeres y el 80,2 % era de raza blanca.

En el estudio V9231, los tres tipos de dolor más frecuentes fueron dolor de espalda (62,0 %), cervicalgia (8,3 %) y osteoartritis (5,3 %). En el estudio V9232, los tres tipos de dolor más frecuentes fueron dolor de espalda (53,6 %), dolor (10,2 %) y artralgia (7,8 %). En el estudio V9235, los tres tipos de dolor más frecuentes fueron dolor de espalda (58,0 %), osteoartritis (9,5 %) y cervicalgia (8,1 %).

Antes de la inclusión, los pacientes llevaban una media de 5 años utilizando su opioide actual. Los pacientes que participaron en los estudios V9231, V9232 y V9235 tomaban diferentes opioides. La dosis diaria media basal de opioides equivalentes a morfina era de 132,42 mg, 120,93 mg y 122,06 mg al día en los estudios V9231, V9232 y V9235, respectivamente. La media de deposiciones espontáneas basales fue de 1,31, 1,17 y 1,60 en los estudios V9231, V9232 y V9235, respectivamente.

La variable principal de los estudios V9231 y V9232 fue la proporción de respondedores con deposiciones espontáneas, definidos como:  $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana y un cambio desde la visita basal de  $\geq 1$  deposición espontánea a la semana durante al menos 9 de las 12 semanas del estudio y 3 de las últimas 4 semanas. La variable principal de eficacia del estudio V9235 fue el cambio en la frecuencia de deposiciones a la semana desde la visita basal hasta las semanas 12, 24, 36 y 52.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento con naldemedina frente al placebo en la variable principal en los estudios V9231 y V9232 (ver la Tabla 3).

Había 4 variables secundarias en los estudios V9231 y V9232 (ver la Tabla 3).

**Tabla 3. Resultados clínicos en los estudios V9231 y V9232**

	V9231		V9232	
	Naldemedina (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedina (N = 276)	Placebo (N = 274)
<b>Proporción de respondedores con deposiciones espontáneas</b>	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Diferencia entre tratamientos	13,0 % (IC del 95 %: 4,8 %, 21,3 %, p = 0,0020*)		18,9 % (IC del 95 %: 10,8 %, 27,0 %, p <0,0001*)	
<b>Cambio en la frecuencia de deposiciones espontáneas a la semana (media de mínimos cuadrados)</b>				
Desde la visita basal hasta las últimas 2 semanas de tratamiento**	3,42	2,12	3,56	2,16
Desde la visita basal hasta la semana 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
<b>Cambio en la frecuencia de deposiciones espontáneas completas a la semana (media de mínimos cuadrados)</b>				
Desde la visita basal hasta las últimas 2 semanas de tratamiento**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>Cambio en la frecuencia de deposiciones espontáneas sin esfuerzo defecatorio a la semana (media de mínimos cuadrados)</b>				
Desde la visita basal hasta las últimas 2 semanas de tratamiento***	1,46	0,73	1,85	1,10

IC = Intervalo de confianza.

\*Estadísticamente significativo: valores p basados en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

\*\* p <0,0001.

\*\*\* p = 0,0003 para el estudio V9231 y p = 0,0011 para el estudio V9232.

En el estudio V9235, se evaluó la eficacia de naldemedina frente al placebo como variables secundarias según la frecuencia de deposiciones, tal y como se muestra en la Tabla 4 a continuación.

**Tabla 4. Cambio en la frecuencia de deposiciones a la semana desde la visita basal hasta cada visita (media de mínimos cuadrados) población ITT en el estudio V9235**

	Naldemedina (N = 621)	Placebo (N = 620)
Frecuencia media de deposiciones en la visita basal	2,02	2,02
Cambio en la frecuencia de deposiciones a la semana		
Semana 12*	3,70	2,42
Semana 24*	3,77	2,77
Semana 36*	3,88	2,88
Semana 52*	3,92	2,92

\*nominal  $p \leq 0,0001$ .

Se evaluaron también la eficacia y la seguridad en los subgrupos de pacientes con una respuesta inadecuada a los laxantes y sin una respuesta inadecuada a los laxantes.

En los estudios V9231 y V9232, los pacientes que, en función de los registros de medicamentos concomitantes, recibían tratamiento con laxantes antes de entrar en el estudio y que dejaron de utilizarlos en los 30 días anteriores a la selección y tenían estreñimiento inducido por opioides notificado por el propio paciente, se consideraron pacientes con una respuesta inadecuada a los laxantes.

Además, los pacientes que no recibieron laxantes en los 30 días anteriores a la selección y que solo recibieron el laxante de rescate en la selección o después de la misma se consideraron pacientes sin una respuesta inadecuada a los laxantes. El número de pacientes en los subgrupos de pacientes con una respuesta inadecuada a los laxantes y sin una respuesta inadecuada a los laxantes fueron de 629 (naldemedina: 317 y placebo: 312) y 451 (naldemedina: 223 y placebo: 228) en los estudios V9231 y V9232 agrupados. Todos los participantes del estudio tomaron previamente laxantes en algún momento para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides antes de entrar en los estudios V9231 o V9232.

En el subgrupo de pacientes con una respuesta inadecuada a los laxantes se observó una mayor proporción de respondedores con naldemedina (46,4 %) en comparación con placebo (30,2 %) y la diferencia entre grupos (16,2 %) fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

En el subgrupo de pacientes sin una respuesta inadecuada a los laxantes, coincidiendo con los resultados en el subgrupo de pacientes con una respuesta inadecuada a los laxantes, se observó una proporción mayor de respondedores con naldemedina (54,3 %) en comparación con placebo (38,9 %) y la diferencia entre grupos (15,6 %) fue estadísticamente significativa ( $p = 0,0009$ ).

Para el estudio V9235, los datos de eficacia a largo plazo definidos como el cambio en la frecuencia de deposiciones en la semana 52 desde la visita basal, evaluado como una variable secundaria, mostraron que los sujetos del grupo de naldemedina presentaron mejorías en la frecuencia de deposiciones en comparación con los sujetos del grupo de placebo en los subgrupos de pacientes con una respuesta inadecuada a los laxantes (3,10 frente a 1,90,  $p = 0,0210$ ) y sin una respuesta inadecuada a los laxantes (4,26 frente a 3,39,  $p = 0,1349$ ).

#### *Estudios clínicos en pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides*

Se evaluaron también la seguridad y la eficacia de naldemedina en 2 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (V9222 y V9236) en pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides.

Los sujetos tenían que haber recibido tratamiento con opioides durante  $\geq 14$  días antes de la selección y tenían que estar recibiendo una dosis estable. Los estudios incluyeron un periodo de selección de 2 semanas, un periodo de tratamiento de 2 semanas y un periodo de seguimiento de 4 semanas. En el caso de los pacientes que recibían tratamiento con laxantes en la visita de selección, dicho tratamiento tenía que continuar a una dosis estable hasta el final del periodo de tratamiento. Se permitió a los

pacientes que utilizaran laxantes de rescate a demanda independientemente de si recibían una pauta estable de laxantes en la visita basal (excepto en un plazo de 24 horas del inicio del periodo de tratamiento).

En los estudios V9222 y V9236, el estreñimiento inducido por opioides se confirmó durante un periodo de preinclusión de dos semanas y se definió como  $\leq 5$  deposiciones espontáneas en los 14 días anteriores a la aleatorización y  $\geq 1$  de los siguientes síntomas intestinales en  $\geq 25$  % de todas las deposiciones independientemente del uso de laxantes de rescate: presencia de esfuerzo defecatorio durante la deposición, sensación de evacuación incompleta y heces duras o caprinas.

En los estudios V9222 y V9236, la edad media de los sujetos era 64,3 años; el 51,8 % tenía 65 años o más; el 39,4 % eran mujeres y el 97,1 % eran japoneses.

Se administró 200 microgramos de naldemedina o placebo durante 2 semanas a pacientes oncológicos con estreñimiento inducido por opioides. La variable principal del estudio V9236 y la variable secundaria, sin ajustes para la multiplicidad, del estudio V9222 fueron la proporción de respondedores con deposiciones espontáneas durante el periodo de tratamiento de 2 semanas. Un respondedor se definió como un paciente con una frecuencia de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana y un aumento desde la visita basal de  $\geq 1$  deposición espontánea a la semana durante el periodo de tratamiento de 2 semanas.

**Tabla 5. Proporción de respondedores con deposiciones espontáneas en pacientes con cáncer y estreñimiento inducido por opioides durante el periodo de tratamiento de 2 semanas (estudios V9222 y V9236)**

	V9222			V9236		
	Naldemedina (N = 58)	Placebo (N = 56)	Diferencia entre tratamientos [IC del 95 %]	Naldemedina (N = 97)	Placebo (N = 96)	Diferencia entre tratamientos [IC del 95 %]
Pacientes respondedor es, 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 %]
Valor p*			<0,0001			<0,0001

\*Estadísticamente significativo: los valores p se basan en la prueba de la  $\chi^2$ .

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rizmoic en uno o más grupos de la población pediátrica en el estreñimiento inducido por opioides (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Naldemedina se absorbe en un tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de 0,75 horas aproximadamente en ayunas. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de naldemedina. La biodisponibilidad absoluta estimada de naldemedina es de entre el 20 % y el 56 %.

No hay ningún efecto de los alimentos clínicamente significativo. La concentración plasmática máxima se redujo en un 35 % y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se retrasó de 0,75 horas en ayunas a 2,5 horas después de comer. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa en el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo en función de la ingesta de alimentos. En función de estos datos, naldemedina se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 4.2).

## Distribución

Naldemedina se une en gran medida a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina sérica humana y, en menor medida, a la glucoproteína ácida  $\alpha 1$  y a la globulina  $\gamma$ , con una proporción media de unión a proteínas del 93,2 % en seres humanos. El volumen de distribución aparente es de aproximadamente 155 litros.

## Biotransformación

Naldemedina se metaboliza principalmente por CYP3A para formar nor-naldemedina, con una contribución menor de UGT1A3 para formar naldemedina 3-G.

Tras la administración oral de naldemedina radiomarcada con [14C], el metabolito principal en el plasma fue nor-naldemedina, con una exposición relativa, en comparación con naldemedina, del 9 % al 13 % aproximadamente. Naldemedina 3-G fue un metabolito menor en el plasma, una exposición relativa, en comparación con naldemedina, menor del 3 %.

Naldemedina se somete asimismo a escisión en el tubo digestivo para formar benzamidina y ácido carboxílico de naldemedina.

En los estudios *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes, naldemedina no inhibió las principales enzimas CYP (incluidos las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o CYP4A11) y no es un inhibidor de los transportadores de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K o BSEP. Naldemedina no produjo ninguna inducción significativa de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por tanto, no se espera que el tratamiento con naldemedina altere la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente que sean sustratos de estas enzimas y transportadores.

## Eliminación

La semivida de eliminación terminal aparente de naldemedina es de aproximadamente 11 horas y el aclaramiento total aparente (CL/F) de naldemedina es de 8,4 l/h. Después de la administración oral de naldemedina radiomarcada, el 57,3 % y el 34,8 % de la dosis se excretó en la orina y en las heces en el caso de naldemedina [oxadiazol-<sup>14</sup>C], y el 20,4 % y el 64,3 % de la dosis se excretó en forma de naldemedina [carbonilo-<sup>14</sup>C] en la orina y en las heces, respectivamente. Aproximadamente el 20 % de la dosis de naldemedina se excreta de forma inalterada en la orina.

## Linealidad/No linealidad

La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo aumentaron de forma casi proporcional a la dosis entre 0,1 mg y 100 mg. Se observó una ligera acumulación (de 1 a 1,3 veces) de la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo tras la administración de dosis múltiples una vez al día en ayunas durante 10 días.

## Farmacocinética en subpoblaciones

### *Edad, sexo, peso corporal y raza*

Un análisis farmacocinético poblacional de los estudios clínicos con naldemedina no identificó ningún efecto clínicamente significativo de la edad, el sexo, el peso corporal o la raza en la farmacocinética de naldemedina.

No se ha estudiado la farmacocinética de naldemedina en la población pediátrica (ver sección 4.2).

### *Insuficiencia renal*

Se estudió la farmacocinética de naldemedina tras la administración de una dosis única de 200 microgramos de naldemedina en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, o con

enfermedad renal terminal (ERT) que requerían hemodiálisis, y en comparación con sujetos sanos con la función renal normal.

La farmacocinética de naldemedina fue similar en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, o en los sujetos con ERT que requerían hemodiálisis y los sujetos sanos con la función renal normal.

Las concentraciones plasmáticas de naldemedina en los sujetos con ERT que requerían diálisis fueron similares cuando se administró naldemedina antes o después de la hemodiálisis, lo que indica que naldemedina no se eliminó del organismo mediante hemodiálisis.

#### *Insuficiencia hepática*

Se estudió el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de una dosis única de 200 microgramos de naldemedina en sujetos con insuficiencia hepática clasificada como leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) y en comparación con sujetos sanos con la función hepática normal. La farmacocinética de naldemedina fue similar en los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos con la función hepática normal. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en la farmacocinética de naldemedina.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y desarrollo embriofetal.

En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se observó una prolongación de la fase diestral con dosis de 10 mg/kg/día y superiores, pero no se observó con 1 mg/kg/día (12 veces la exposición [AUC<sub>0-24h</sub>]) en seres humanos con una dosis oral de 200 microgramos). El efecto en el ciclo estral no se considera clínicamente relevante a la dosis terapéutica propuesta. No se observaron efectos adversos en la fertilidad ni en el rendimiento reproductor de los machos y las hembras con dosis de hasta 1000 mg/kg/día (más de 16 000 veces la exposición [AUC<sub>0-24h</sub>]) en seres humanos con una dosis oral de 200 microgramos).

En el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, una rata murió en el parto con 1000 mg/kg/día, y se observaron mala lactancia, supresión de la ganancia del peso corporal y disminución del consumo de alimentos con 30 y 1000 mg/kg/día. Se observaron disminuciones del índice de viabilidad el día 4 después del nacimiento con 30 y 1000 mg/kg/día y pesos corporales bajos y retraso del desdoblamiento de la aurícula con 1000 mg/kg/día en las crías. No hubo ningún efecto adverso en el desarrollo pre y posnatal con 1 mg/kg/día (12 veces la exposición [AUC<sub>0-24h</sub>]) en seres humanos con una dosis oral de 200 microgramos).

Se observó transferencia placentaria de la radiactividad derivada de naldemedina [carbonilo-<sup>14</sup>C] en las ratas preñadas. La radioactividad derivada de naldemedina [carbonilo-<sup>14</sup>C] se excretó en la leche de las ratas en periodo de lactancia.

En los estudios de toxicidad en ratas jóvenes, a los mismos niveles de dosis, aumentó la exposición en animales jóvenes (DPN 10), en comparación con los animales adultos (2,3 a 7,4 veces). Se observaron nuevos hallazgos histopatológicos en los ovarios (folículos terciarios/quistes lúteos) a todas las dosis analizadas en las ratas hembra, además de ciclos estrales irregulares, hiperplasia de la glándula mamaria y mucificación vaginal que ya se habían observado en animales adultos (la dosis menor analizada correspondió a un nivel de exposición de 6 o más, en función de la edad de las crías). También se observó apertura vaginal tres días antes, lo que indica madurez sexual temprana, pero únicamente a exposiciones altas consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima a una dosis oral de 200 microgramos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Manitol  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento con película

Hipromelosa  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de aluminio/aluminio que contiene 7, 10 o 14 comprimidos recubiertos con película.  
Tamaños de envase de 7, 10, 28, 30, 84 u 100 comprimidos recubiertos con película.  
Blísters unidosis de aluminio que contienen 10 comprimidos.  
Tamaños de envase de 30 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters unidosis.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464, 1017CA  
Ámsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18/febrero/2019  
Fecha de la última renovación: 03/noviembre/2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.