



68° CONGRESSO NAZIONALE **SIGG**

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI



TERAPIA CON OPPIOIDI E GESTIONE DELLA STIPSI

Il punto di vista del geriatra

Prof. Francesco CACCIATORE
Università di Napoli «Federico II»

UOC –Terapia Medica Sub-Intensiva





La terapia analgesica oppioide è una comune opzione terapeutica per il trattamento, in pazienti selezionati, del dolore cronico da moderato a severo, oncologico o non-oncologico.

Noori SA, et al. Nonopioid versus opioid agents for chronic neuropathic pain, rheumatoid arthritis pain, cancer pain and low back pain. Pain Manag. 2019

L'OIC (*Opioid-induced constipation*) è il più comune effetto avverso del trattamento con oppioidi e risulta dall'attivazione dei recettori μ -oppioidi espressi nel sistema nervoso enterico del tratto gastrointestinale.

Camilleri M, et al. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. Neurogastroenterol Motil. 2014

L'OIC persiste anche con l'uso di lassativi e i pazienti spesso saltano o riducono le dosi di oppioidi nel tentativo di gestire tali effetti avversi con un inadeguato sollievo dal dolore.

Gupta S, et al. Impact of constipation on opioid therapy management among long-term opioid users, based on a patient survey. J Opioid Manag. 2015

L'OIC spesso non è riconosciuta e quindi non trattata nella popolazione anziana.

Chokhavatia S, et al. Constipation in elderly patients with noncancer pain: Focus on opioid-induced constipation. Drugs Aging. 2016

L'OIC non risponde al trattamento con farmaci lassativi.

Emmanuel A, et al Laxatives do not improve symptoms of opioid-induced constipation: results of a patient survey. Pain Med. 2017

L'OIC in pazienti anziani ricoverati in lungodegenza è associata ad un peggiore outcome fisico e mentale.

Allen C, et al. Clinical and functional characteristics of nursing facility residents with opioidinduced constipation. Consult Pharm. 2017



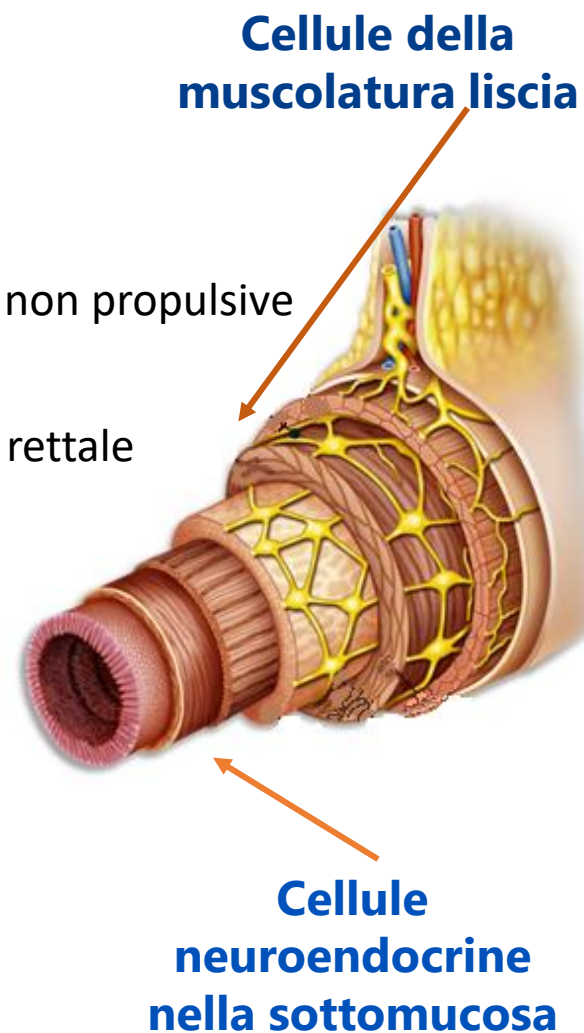
Gli effetti specifici dei recettori μ nell'intestino

Azione farmacologica

- Ridotto svuotamento gastrico
- Inibizione della propulsione intestinale
- Aumento dell'ampiezza delle contrazioni segmentali non propulsive
- Aumento del tono dello sfintere anale
- Alterazione della reazione riflessa con la distensione rettale

Effetti clinici

- Aumento del reflusso GI
- Necessità di sforzo
- Evacuazione incompleta
- Gonfiore e distensione addominale
- Spasmi, crampi addominali, dolore



Azione farmacologica

- Riduzione delle secrezioni gastriche, biliari, pancreatiche e intestinali
- Aumento dell'assorbimento di acqua dall'intestino

Effetti clinici

- Feci dure, secche



L'OIC è la forma specifica di stipsi associata all'OAT

- I criteri di Roma IV ¹ definiscono l'OIC come: Sintomi di stipsi nuovi o peggiori quando si inizia, modifica o aumenta la terapia analgesica con oppioidi.
- I pazienti con OIC devono presentare ≥ 2 dei seguenti sintomi :^{*1}

- **Sforzo**
- **Feci grumose o dure (1-2 su scala di Bristol)**
- **Sensazione di evacuazione incompleta**
- **Blocco/ostruzione anorettale**
- **Necessità di defecazione manuale**
- **<3 SBM a settimana**



In almeno il 25% delle evacuazioni

- Feci morbide sono raramente presenti senza uso di lassativi
- L'OIC è l'unico effetto collaterale degli oppioidi con una **terapia specifica basata sul meccanismo di azione.** ²

1. Lacy BE, et al. *Gastroenterology*. 2016; 150:1393–1407

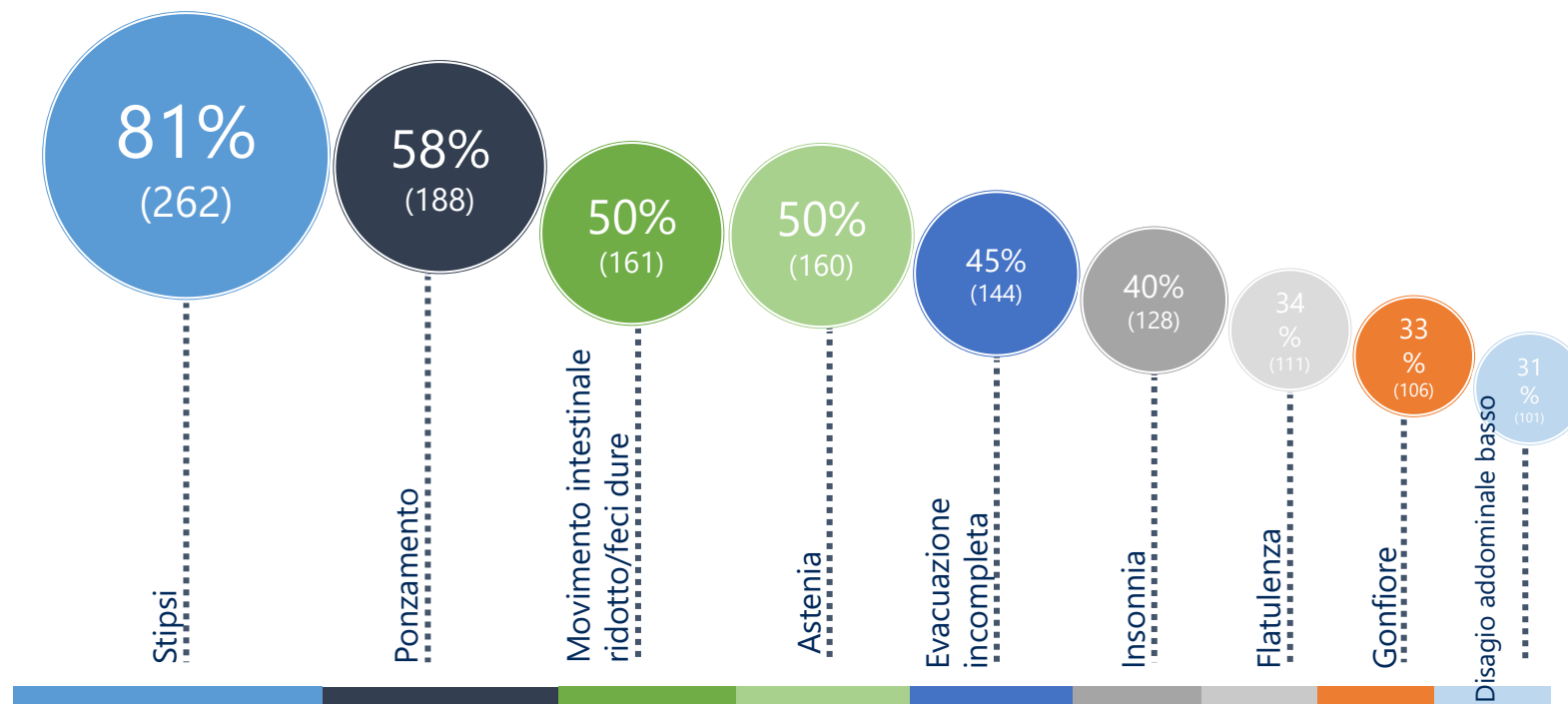
2. O'Brien T, et al. *Eur J Pain*. 2017;21:3-19

*Usato anche per definire la stipsi funzionale

OAT - terapia analgesica con oppioidi ; **OIC** - stipsi indotta da oppioidi; **SBM** - movimento intestinale spontaneo



L'OIC è l'evento avverso più comune e fastidioso che colpisce i pazienti in terapia con OAT a lungo termine¹



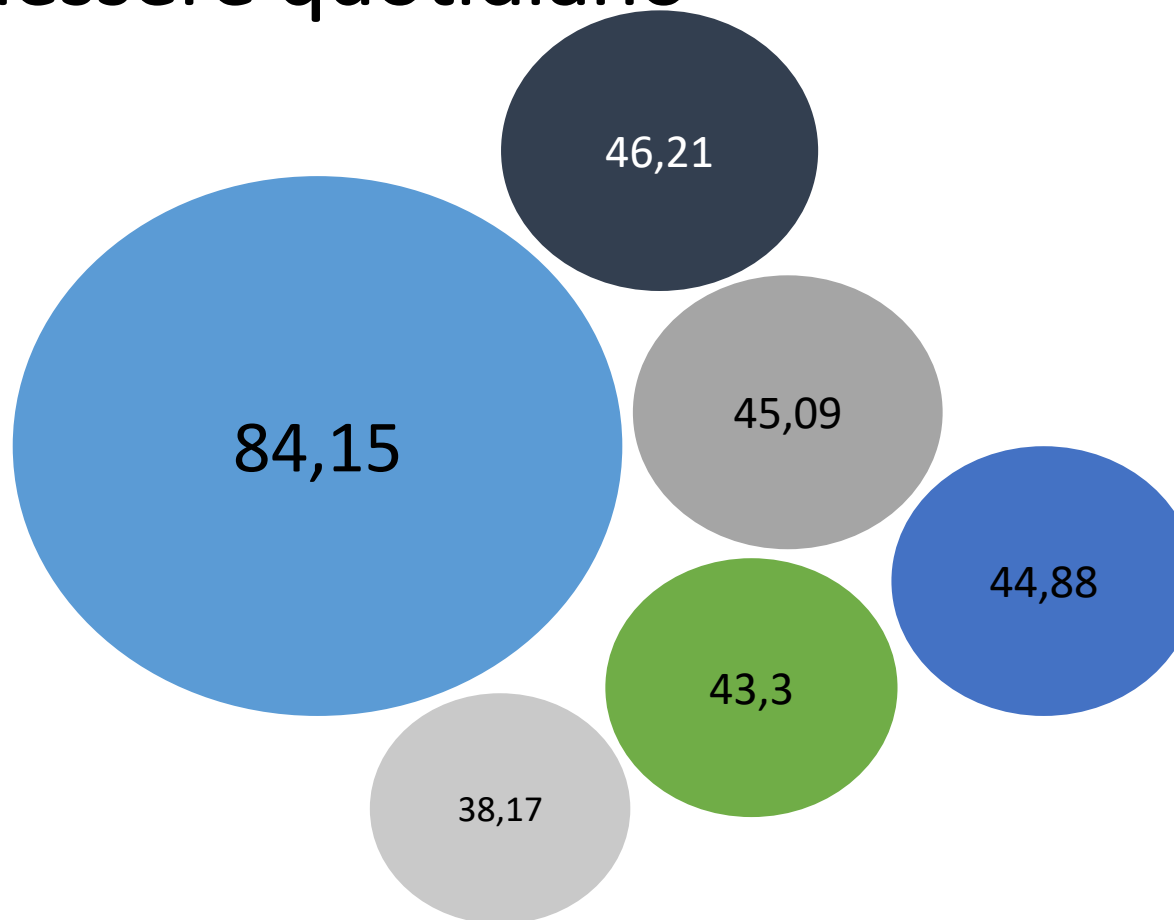
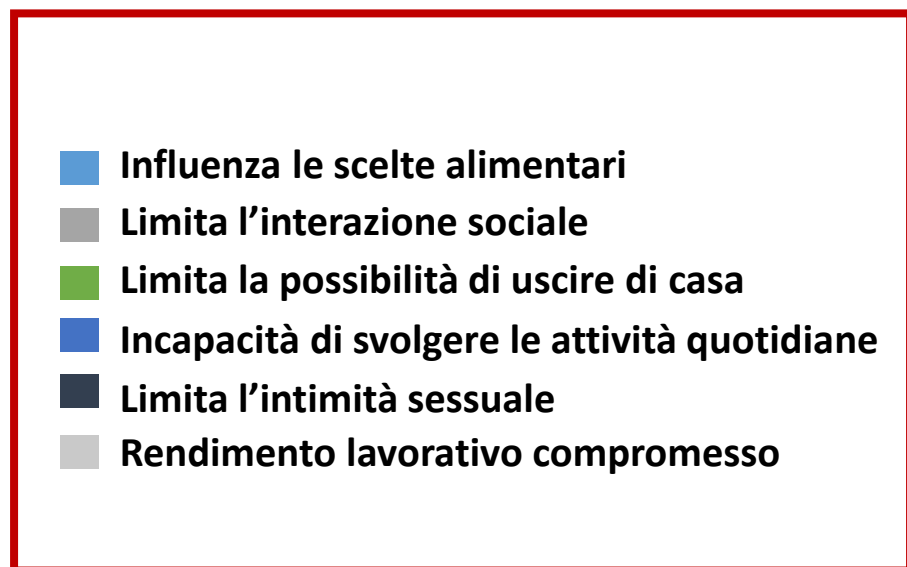
Gli anziani e i pazienti lungodegenti sono particolarmente a rischio di OIC²

1. Bell TJ, et al. *Pain Med.* 2009;10:35-4;
2. Wan Y, et al. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8:93-102

GI - gastrointestinale; OAT - terapia antalgica con oppioidi ; OIC - stipsi indotta da oppioidi



L'OIC influisce sulla qualità della vita e interferisce con il funzionamento e il benessere quotidiano ¹

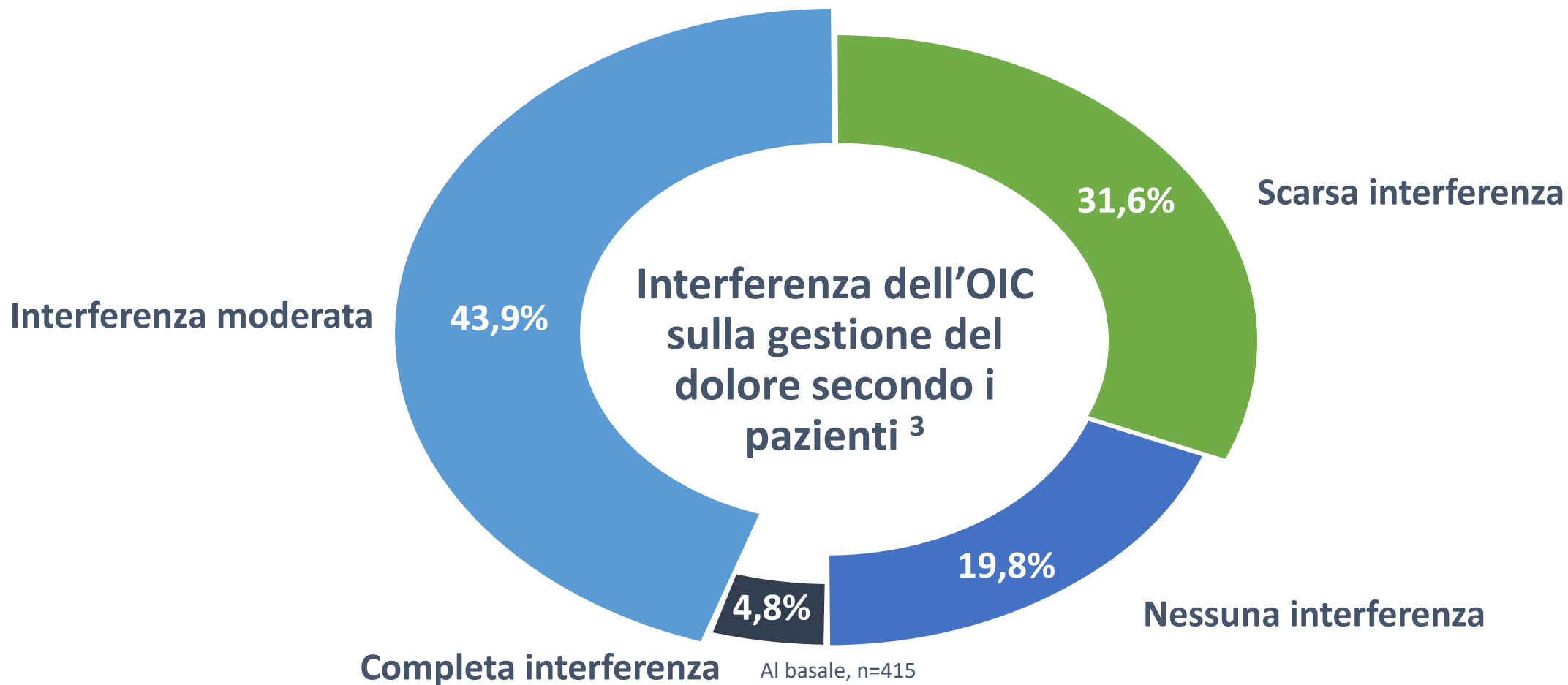


*In un sondaggio online tra pazienti affetti da dolore cronico in terapia con oppioidi (n=489), è stato chiesto: "Come ha influito l'OIC sulla qualità della vita?"¹

OIC - stipsi indotta da oppioidi



L'OIC interferisce in modo rilevante con la gestione del dolore e l'aderenza alla OAT¹⁻⁴



1. Dhingra L, et al. *Pal Med*. 2012;27:447-56; 2. LoCasale RJ, et al. *Int J Clin Pract*. 2015;69:1448-56;
3. LoCasale RJ, et al. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22:236-45;
4. Coyne KS, et al. *Clinicoecon Outcome Res*. 2014;6:269-81

Adattato da LoCasale et al. 2016³



An update on the use of pharmacotherapy for opioid-induced bowel dysfunction

Taraneh Mousavi , Shekoufeh Nikfar  & Mohammad Abdollahi  

[Expert Opinion on Pharmacotherapy >](#)

Volume 24, 2023 - Issue 3

Most guidelines agree on initiating a laxative bowel regimen (either stimulant agents or PEG) as preventive care, along with effective patient education and individualized lifestyle modifications. Meanwhile, conducting well-designed studies to evaluate the cost-effectiveness of laxatives as prophylactic treatments is warranted.

As the first-line treatment of OIC, laxatives, either stimulants (i.e. bisacodyl, senna, and sodium picosulfate) or, more notably, osmotic laxatives (i.e. PEG), are recommended by almost all global expert panels. In contrast, docusate, mineral oil, saline osmotic laxatives, non-absorbable sugars, and insoluble fibers should be avoided.

If there is no adequate response, PAMORAs, especially naloxegol and naldemedine, are strongly recommended. In contrast, methylnaltrexone has low-quality and inconsistent evidence in OIC.

There has been no evidence supporting the efficacy of miscellaneous gastrointestinal agents (i.e. lubiprostone, linaclotide, and prucalopride) in OIC; though the USFDA and PMDA approved lubiprostone for this indication.

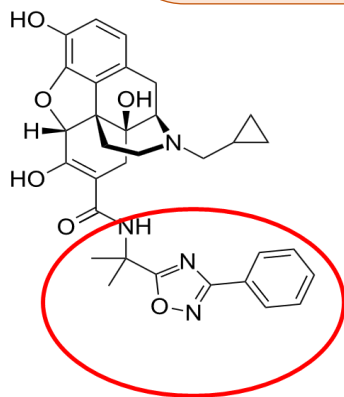


Cos'è un PAMORA?¹⁻³ (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist)

Le molecole contengono gruppi laterali voluminosi che ostacolano l'attraversamento della barriera emato-encefalica e la penetrazione nel SNC.¹

Mirano al meccanismo attraverso il quale gli analgesici oppioidi esercitano il loro effetto.

Antagonizzano i recettori μ degli oppioidi nell'intestino, ripristinando la funzione del sistema nervoso enterico^{1,2}



- Efficacia dimostrata nelle forme di OIC resistenti ai lassativi³
- Minor rischio di compromettere l'effetto antalgico^{1,3}
- Minor rischio di astinenza da oppioidi³



Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer

Nobuyuki Katakami, Koji Oda, Katsunori Tauchi, Ken Nakata, Katsunori Shinozaki, Takaaki Yokota, Yura Suzuki, Masaru Narabayashi, and Narikazu Boku

OPIOIDS & SUBSTANCE USE DISORDERS SECTION

Original Research Article

A Phase 2b, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain

Research Paper

PAIN



OPEN

Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study

Lynn R. Webster^a, Srinivas Nalamachu^b, Bart Morlion^c, Jyotsna Reddy^d, Yuko Baba^d, Tadaaki Yamada^{d,*}, Juan C. Arjona Ferreira^d

Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials

Martin Hale, MD • James Wild, MD • Jyotsna Reddy, MD • Tadaaki Yamada, MS •

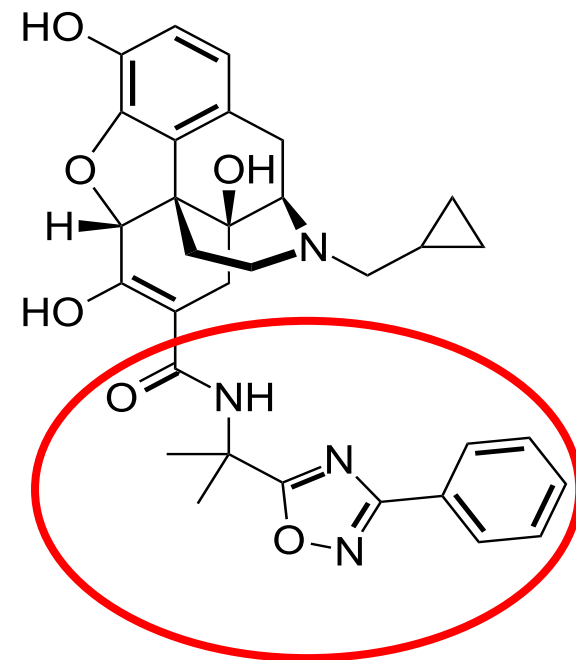
Dr Juan Camilo Arjona Ferreira, MD  

Published: May 30, 2017 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30105-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30105-X) •

 Check for updates

Naldemedina: *studiata per ottimizzare la riduzione dell'OIC senza compromettere l'effetto analgesico*

- Naldemedina blocca il legame degli oppioidi in corrispondenza dei recettori μ , δ e κ ed è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp
- La catena laterale voluminosa aumenta la polarità e riduce la liposolubilità
- Ciò significa che è meno probabile che attraversi la barriera emato-encefalica. Di conseguenza, riduce i sintomi della stipsi senza compromettere l'efficacia degli analgesici oppioidi.
- E' approvato nella dose di 0.2mg al giorno nel trattamento della OIC





➤ Naldemedina (0.2mg) è stata valutata nel programma di studi di fase III COMPOSE

| Studio | Setting | Disegno |
|--------------------------|--------------------------------------|--|
| COMPOSE 1 ¹ | Dolore cronico non oncologico | Studio di 12 settimane sull'efficacia e la sicurezza in soggetti in terapia OAT |
| COMPOSE 2 ¹ | | Studio di 12 settimane sull'efficacia e la sicurezza tra soggetti in terapia OAT |
| COMPOSE 3 ² | | Studio a lungo termine di 52 settimane sulla sicurezza e l'efficacia in soggetti in terapia OAT |
| COMPOSE 4 ^{3,4} | Dolore oncologico | Studio di trattamento di 14 giorni per valutare l'efficacia e la sicurezza in soggetti in terapia OAT |
| COMPOSE 5 ^{3,4} | | Studio di estensione di 12 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza in soggetti in terapia OAT |
| COMPOSE 6 | Dolore cronico non oncologico | Studio a lungo termine di 48 settimane per valutare la sicurezza, l'efficacia e la PK in soggetti in terapia OAT |
| COMPOSE 7 | | Studio a lungo termine di 48 settimane per valutare la sicurezza, l'efficacia e la PK in soggetti in terapia con ossicodone |
| POOLED DATA | Dolore cronico non oncologico | Dati aggregate tra gli studi sull'efficacia e la sicurezza a 12 settimane, COMPOSE 1 e COMPOSE 2, in soggetti in terapia OAT |



COMPOSE 1-2: Endpoint e Valutazioni

Endpoint primario¹

Percentuale di pazienti con ≥ 3 SBM* a settimana con un aumento medio ≥ 1 SBM a settimana rispetto al basale per ≥ 9 su 12 settimane e ≥ 3 nelle ultime 4 settimane

Endpoint secondario¹

Variazione LSM dei SBM* a settimana dal basale alla settimana 1 e fino alle ultime 2 settimane del periodo di trattamento.

Variazione di SBM completi ** e di SBM senza sforzo a settimana dal basale fino alle ultime 2 settimane del periodo di trattamento.

Sicurezza (compresi i sintomi di MACE e astinenza da oppioidi)

Valutazioni¹

Bowel Movement Questionnaire and Constipation Assessment

Medical Dictionary for Regulatory Activities

NRS per l'intensità del dolore

* Un SBM è un movimento intestinale che si verifica senza l'uso di farmaci lassativi di emergenza nelle 24 ore precedenti; **Un SBM completo è accompagnato da una sensazione di completa evacuazione intestinale.

LSM – media dei minimi quadrati; **MACE** – eventi cardiovascolari avversi maggiori;

NRS – scala di valutazione numerica; **SBM** – movimento intestinale spontaneo.



COMPOSE 3: Endpoints e Valutazioni

Endpoint primario¹

Composto da TEAE, EA associati al trattamento, SAE, EA gravi associati al trattamento, e EA o SAE causa di interruzione.

Endpoint secondario¹

Variazione di frequenza dei BM dal basale alle settimane 12, 24, 36, 52
Variazioni dei sintomi di stipsi dal basale alle settimane 2, 12, 24, 36, 52

Valutazioni¹

Medical Dictionary for Regulatory Activities (versione 16.0)
PAC-SYM e PAC-QoL
Clinical Opioid Withdrawal Scale
Subjective Opioid Withdrawal Scale

EA – evento avverso; **BM** – movimento intestinale; **PAC** – Patient Assessment of Constipation; **SAE** – EA serio; **SYM** – sintomo; **TEAE** – EA associato al trattamento; **QoL** – qualità della vita.



META-ANALYSIS

DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.281.any>

Efficacy of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Meta-Analysis

Mohammad Esmadi¹, Dina Ahmad², Alexander Hewlett³

Table I. Characteristics of studies included in the meta-analysis. RCT: randomized controlled trials.

| Author and year | Location | Type | No. Patients | Gender (M/F) | Mean or median age | Duration | Naldemedine dose |
|----------------------------------|--------------|------|--------------|--------------|--------------------|----------|--|
| Hale et al. 2017 | Multiple | RCT | 545 | 216/329 | 53 | 12 weeks | Naldemedine 0.2 mg daily |
| Hale et al. 2017 | Multiple | RCT | 550 | 217/333 | 54 | 12 weeks | Naldemedine 0.2 mg daily Naldemedine 0.1 mg daily |
| Katakami et al. 2017 | Japan, Korea | RCT | 225 | 134/91 | 64.2 | 2 weeks | Naldemedine 0.2 mg daily Naldemedine 0.4 mg daily Naldemedine 0.2 mg daily |
| Katakami et al. 2017 (COMPOSE 4) | Japan | RCT | 193 | 119/74 | 64.2 | 2 weeks | Naldemedine 0.1 mg daily |
| Webster et al. 2017 | Japan | RCT | 238 | 71/167 | 51.8 | 4 weeks | Naldemedine 0.2 mg daily Naldemedine 0.4 mg daily |
| Webster et al. 2018 | Multiple | RCT | 1240 | 455/785 | 53 | 52 weeks | Naldemedine 0.2 mg daily |



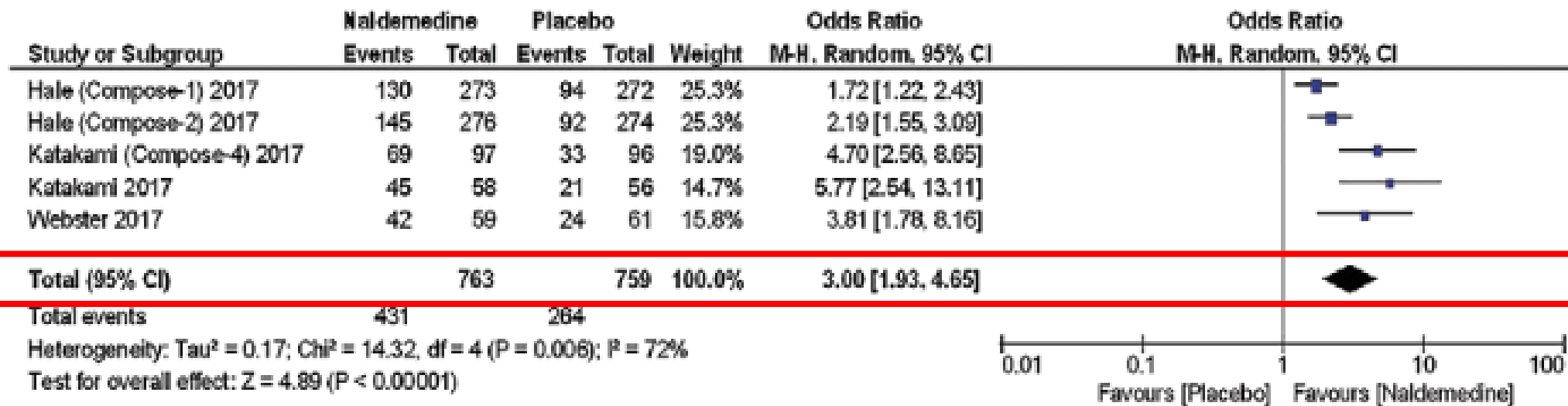
META-ANALYSIS

DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.281.any>

Efficacy of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Meta-Analysis

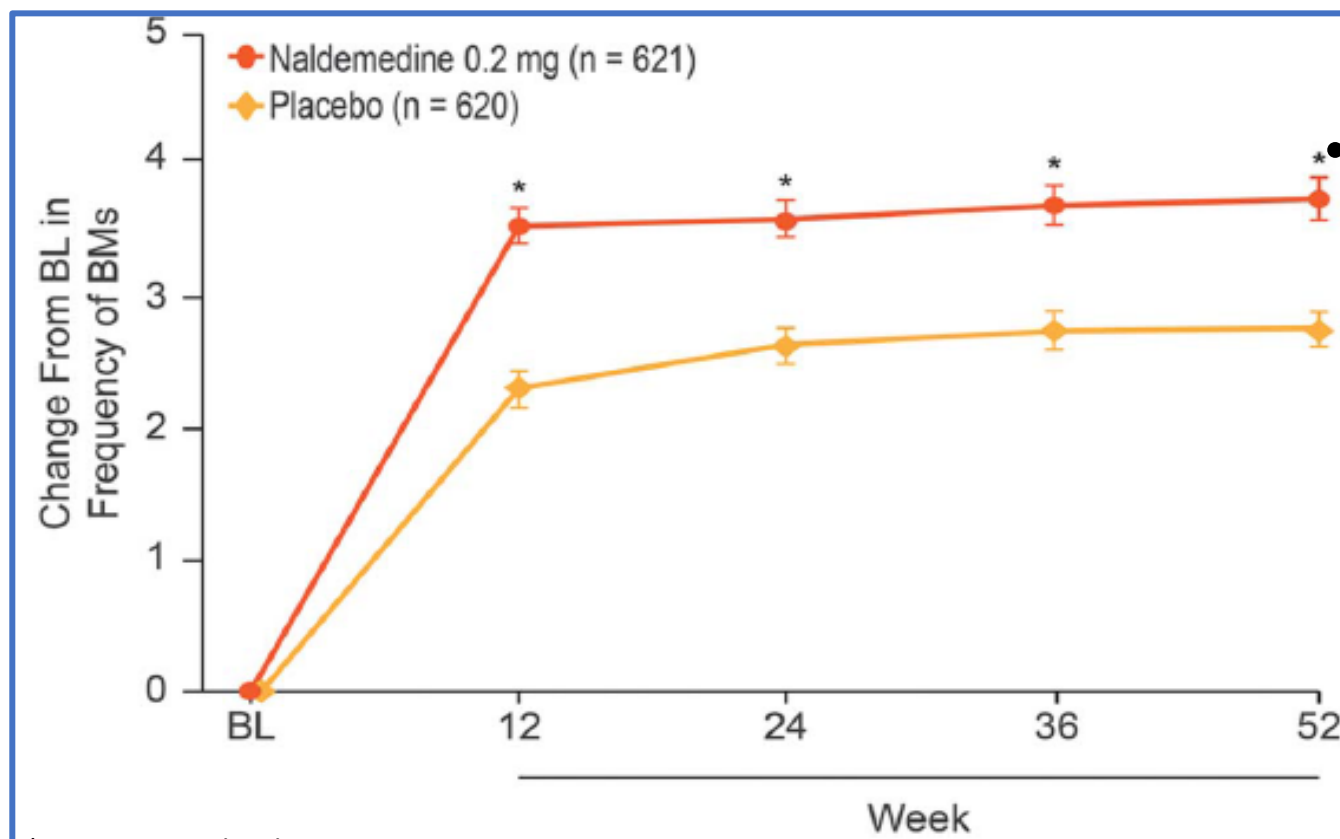
Mohammad Esmadi¹, Dina Ahmad², Alexander Hewlett³

SBM responders



COMPOSE 3: Risultati di Efficacia

➤ Variazione dal basale della frequenza di evacuazioni



*P<0.0001 vs placebo

C'è stato un aumento significativo e prolungato, rispetto al basale, della frequenza di BMs con naldemedina rispetto al placebo, durante il periodo di trattamento di 52 settimane

Il valore basale per entrambi i gruppi era 2.02 BMs settimanali



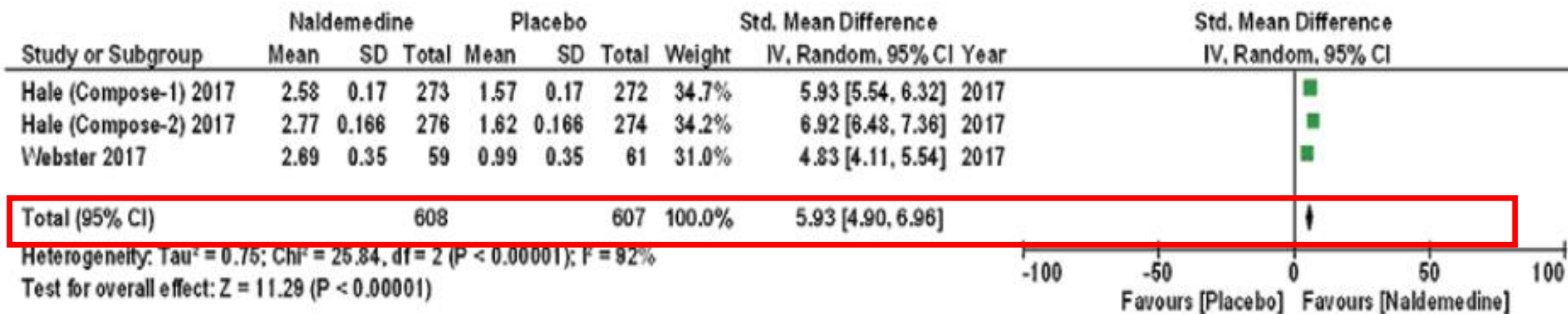
META-ANALYSIS

DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.281.any>

Efficacy of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Meta-Analysis

Mohammad Esmadi¹, Dina Ahmad², Alexander Hewlett³

Change in CSBM frequency from baseline





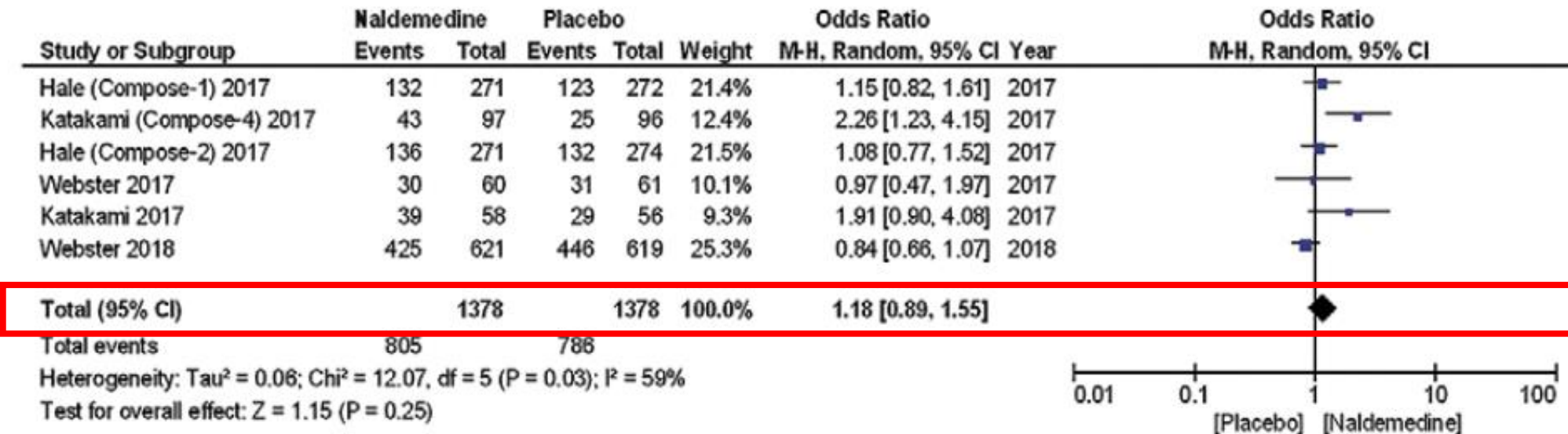
META-ANALYSIS

DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.281.any>

Efficacy of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Meta-Analysis

Mohammad Esmadi¹, Dina Ahmad², Alexander Hewlett³

Treatment-emergent adverse events:



COMPOSE 3: Risultati di Sicurezza

➤ Nessuna differenza sostanziale nell'incidenza degli EA nei due bracci¹

| | Naldemedina | Placebo |
|-----------------------------------|-------------|------------|
| Popolazione di sicurezza, n (%) | 621 | 619 |
| EA emergenti dal trattamento | 425 (68.4) | 446 (72.1) |
| EA associati al trattamento | 149 (24.0) | 121 (19.5) |
| EA causa di interruzione | 39 (6.3) | 36 (5.8) |
| SAE | 60 (9.7) | 73 (11.8) |
| EA gravi associati al trattamento | 3 (0.5) | 6 (1.0) |
| SAE causa di interruzione | 7 (1.1) | 12 (1.9) |
| Decessi* | 1 (0.2) | 3 (0.5) |



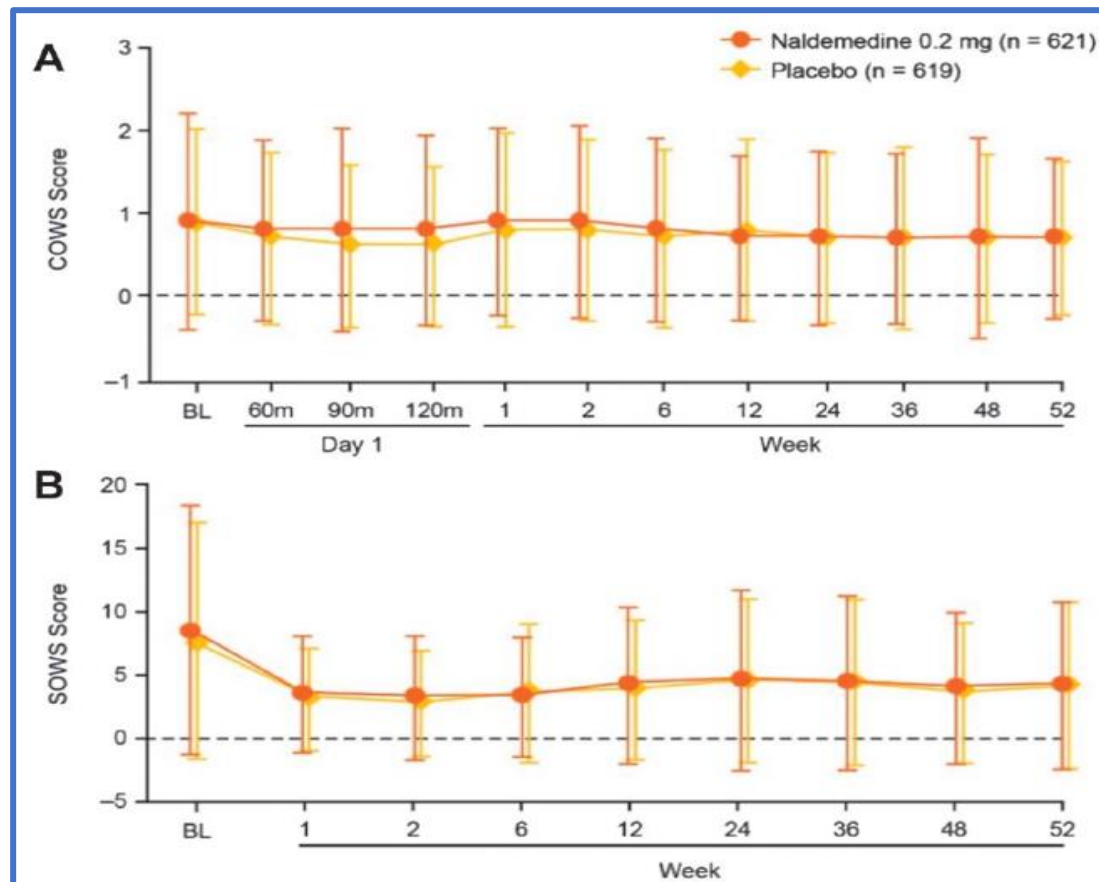
COMPOSE 3: Risultati di Sicurezza

| Proportion of patients, n (%) | Naldemedine (n = 621) | Placebo (n = 619) | Difference of proportion (95% CI) |
|--|-----------------------|-------------------|-----------------------------------|
| TEAEs | 425 (68.4) | 446 (72.1) | -3.6 (-8.7 to 1.5) |
| Treatment-related AEs* | 149 (24.0) | 121 (19.5) | 4.4 (-0.1 to 9.0) |
| GI disorders | 104 (16.7) | 70 (11.3) | 5.4 (1.6 to 9.3) |
| TEAEs leading to study discontinuation | 39 (6.3) | 36 (5.8) | 0.5 (-2.2 to 3.1) |
| GI disorders | 23 (3.7) | 10 (1.6) | 2.1 (0.3 to 3.9) |
| Serious TEAEs | 60 (9.7) | 73 (11.8) | -2.1 (-5.6 to 1.3) |
| Serious treatment-related TEAEs* | 3 (0.5) | 6 (1.0) | -0.5 (-1.4 to 0.5) |
| Serious TEAEs leading to study discontinuation | 7 (1.1) | 12 (1.9) | -0.8 (-2.2 to 0.6) |
| TEAEs reported in ≥5% of patients | | | |
| Infections and infestations | | | |
| Upper respiratory tract infection | 36 (5.8) | 33 (5.3) | 0.5 (-2.1 to 3.0) |
| Urinary tract infection | 38 (6.1) | 51 (8.2) | -2.1 (-5.0 to 0.8) |
| Nervous system disorders | | | |
| Headache | 29 (4.7) | 33 (5.3) | -0.7 (-3.1 to 1.8) |
| GI disorders | | | |
| Abdominal pain | 51 (8.2) | 19 (3.1) | 5.1 (2.6 to 7.7) |
| Diarrhea | 68 (11.0) | 33 (5.3) | 5.6 (2.6 to 8.6) |
| Nausea | 49 (7.9) | 35 (5.7) | 2.2 (-0.6 to 5.0) |
| Vomiting | 37 (6.0) | 19 (3.1) | 2.9 (0.6 to 5.2) |
| Musculoskeletal | | | |
| Back pain | 36 (5.8) | 31 (5.0) | 0.8 (-1.7 to 3.3) |



COMPOSE 3: Risultati di Sicurezza

➤ Sindrome da sospensione di oppioidi



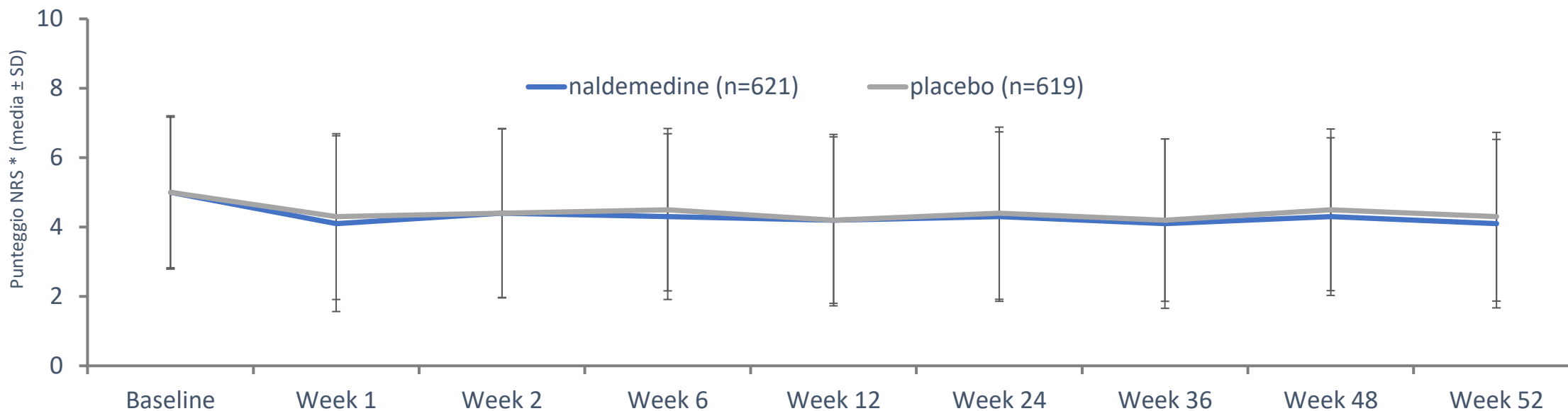
A. Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) per la valutazione di sindrome da sospensione di oppioidi, dal punto di vista clinico

B. Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) per la valutazione della sindrome da sospensione di oppioidi, percepita dal paziente



COMPOSE 3: Risultati di Sicurezza

➤ Valutazione dell'Intensità del Dolore



*L'NRS a 11 punti misura la gravità del dolore. Ai soggetti viene chiesto di valutare il dolore da 0 a 10 (0=nessun dolore; 1-3= dolore lieve; 4-6=dolore moderato; e 7-10= dolore grave).

NRS - scala di valutazione numerica



Drugs & Aging (2020) 37:271–279

<https://doi.org/10.1007/s40266-020-00753-2>

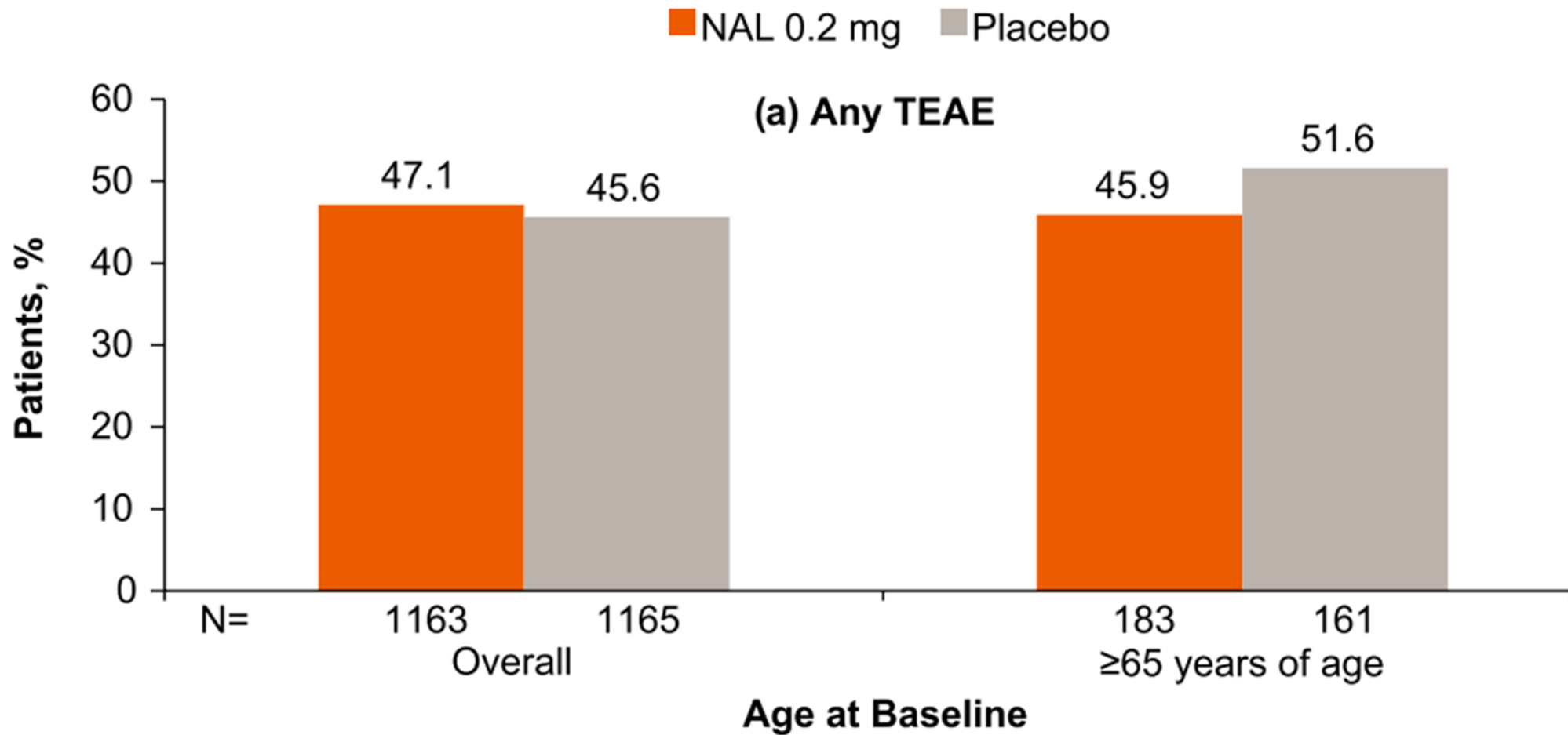
SHORT COMMUNICATION

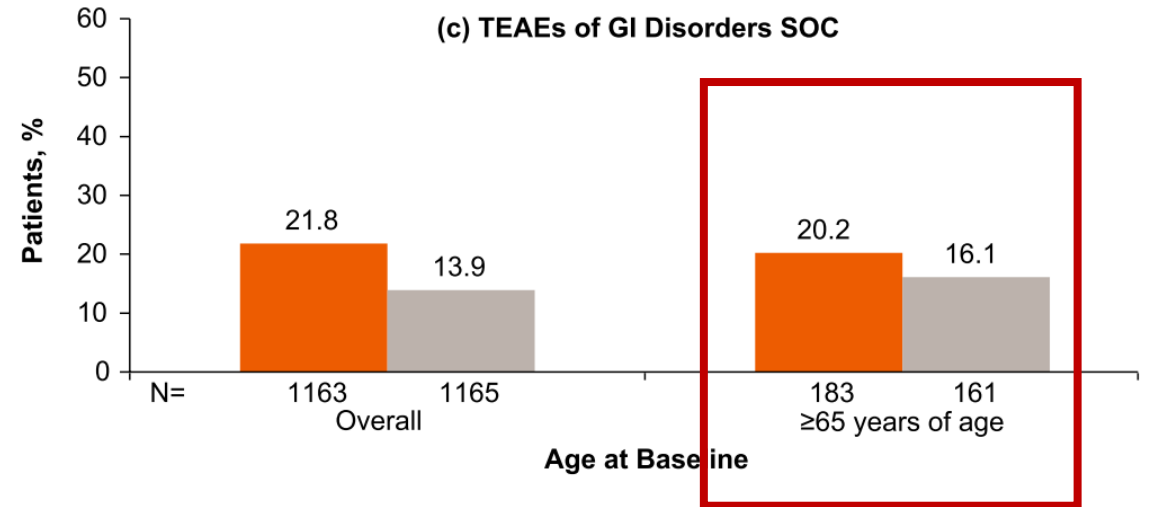
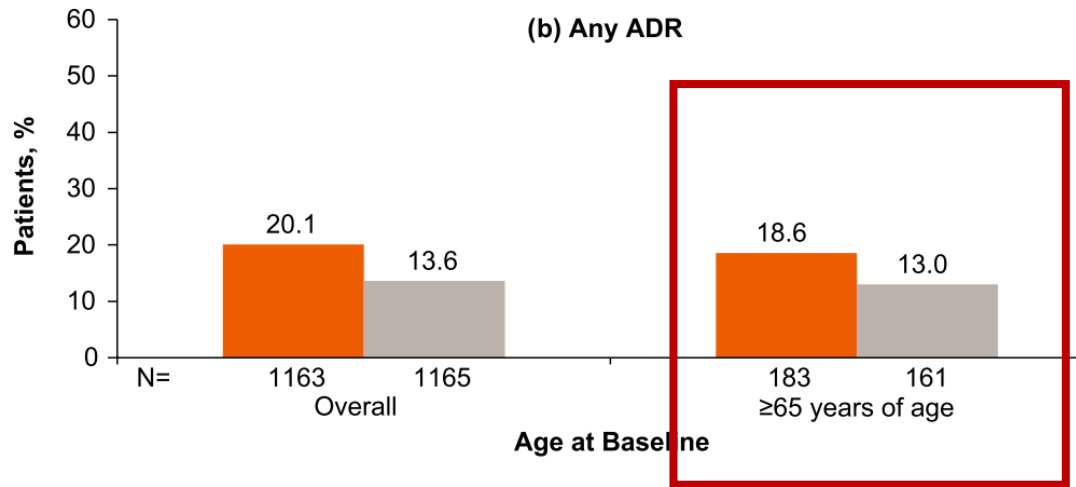
Safety and Efficacy of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Non-Cancer Pain Receiving Opioid Therapy: A Subgroup Analysis of Patients ≥ 65 Years of Age



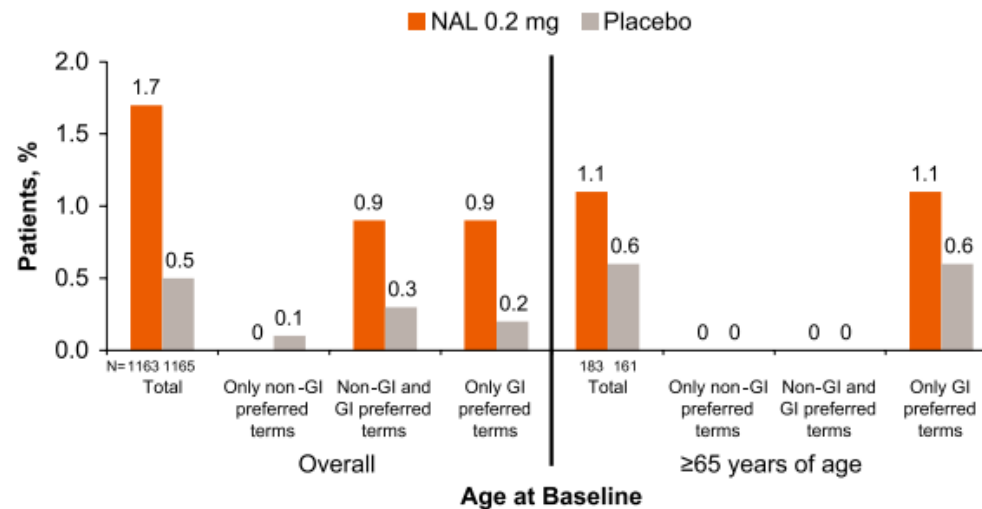
Table 1 Baseline demographics and medical characteristics

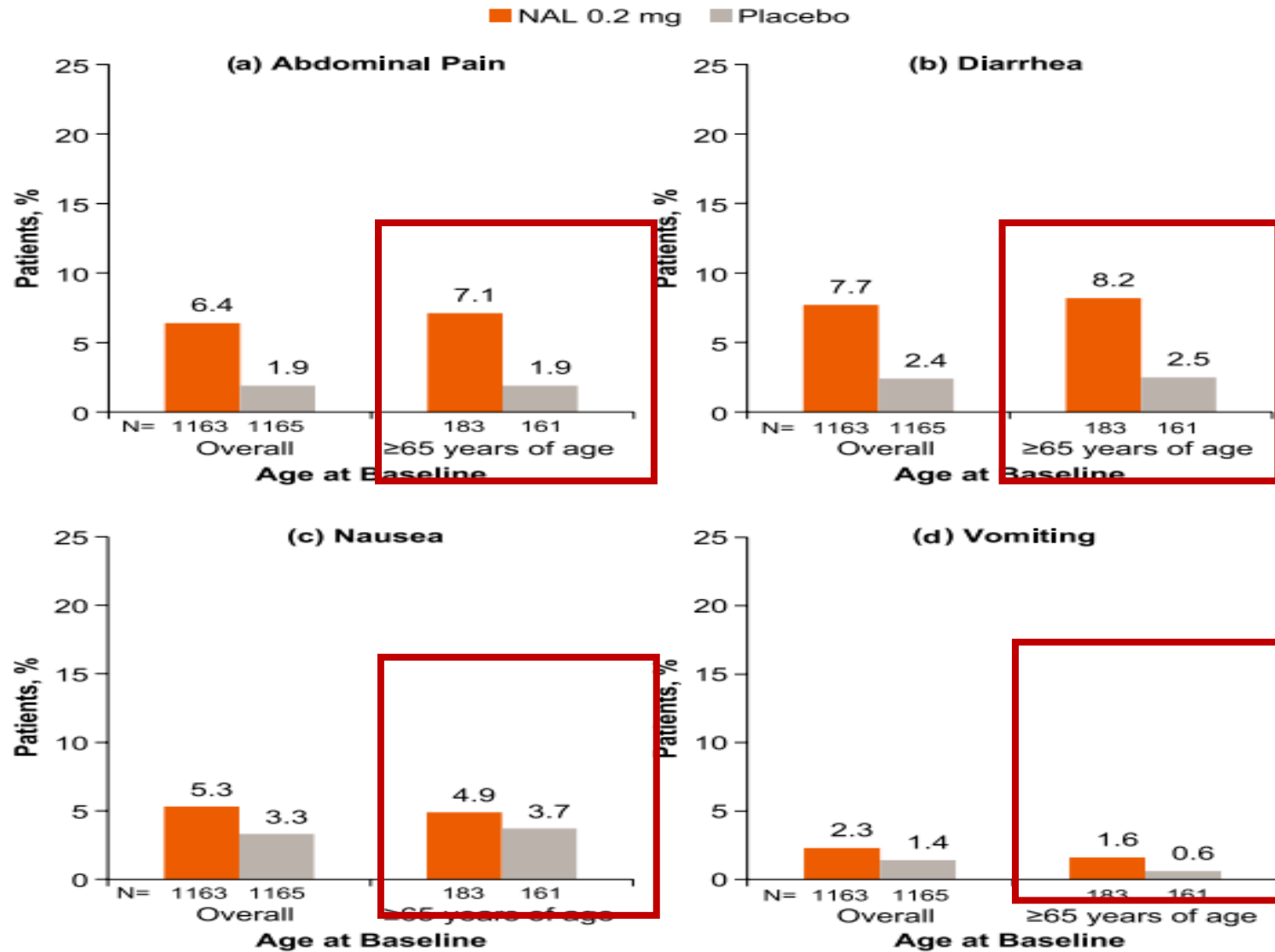
| Attribute | Integrated safety population (COMPOSE-1/COMPOSE-2/ COMPOSE-3) | | | | Intent-to-treat population (COMPOSE-1/COMPOSE-2) | | | |
|--|--|-----------------------|--|----------------------|--|----------------------|---------------------------------------|---------------------|
| | Overall | | ≥ 65 years of age | | Overall | | ≥ 65 years of age | |
| | Naldemedine 0.2 mg/day (n = 1163) | Placebo (n = 1165) | Naldemedine 0.2 mg/day (n = 183) | Placebo (n = 161) | Naldemedine 0.2 mg/day (n = 549) | Placebo (n = 546) | Naldemedine 0.2 mg/day (n = 83) | Placebo (n = 85) |
| Age | | | | | | | | |
| Mean age, years (SD) | 53.6 (11.1) | 52.9 (10.9) | 70.3 (4.1) | 69.8 (4.0) | 53.7 (10.5) | 53.1 (11.2) | 70.1 (4.1) | 69.9 (4.1) |
| < 65 years, % (n) | 84.3 (980) | 86.2 (1004) | – | – | 84.9 (466) | 84.4 (461) | – | – |
| ≥ 65 years, % (n) | 15.7 (183) | 13.8 (161) | – | – | 15.1 (83) | 15.6 (85) | – | – |
| Mean dura- tion of opioid use, months (SD) | 61.8 (65.3) | 58.1 (56.4) | 71.3 (88.2) | 57.6 (58.0) | 61.1 (61.7) | 59.2 (57.1) | 55.6 (65.4) | 58.9 (63.8) |
| Mean daily opioid dose, MED, mg (SD) | 122.2 (134.5) | 126.1 (157.3) | 84.6 (80.4) | 106.4 (140.9) | 121.6 (120.0) | 131.8 (150.0) | 81.5 (73.8) | 122.6 (177.2) |





(b) TEAEs of Possible Opioid Withdrawal, Defined as ≥ 3 TEAEs Potentially Related to Opioid Withdrawal Syndrome With Onset on the Same Date or Occurring Within 1 Day







Supportive Care in Cancer

<https://doi.org/10.1007/s00520-022-06807-y>

ORIGINAL ARTICLE

Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of naldemedine in the management of opioid-induced constipation in patients with cancer pain in Japan

Keiko Takata¹ · Masami Nakazawa¹ · Keiichi Honda¹ · Sayo Hashimoto²

Received: 29 September 2021 / Accepted: 31 December 2021

© The Author(s) 2022



| Parameter | Safety analysis set (n= 1177) | Effectiveness analysis set (n= 953) |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|
| Mean (SD) age, years | 69.0 (12.8) | 68.9 (12.9) |
| Sex male/female, n (%) | 672 (57.1)/505 (42.9) | 543 (57.0)/410 (43.0) |
| Eastern Cooperative Oncology Group performance status, n (%) | | |
| 0 | 119 (10.1) | 96 (10.1) |
| 1 | 356 (30.2) | 283 (29.7) |
| 2 | 320 (27.2) | 266 (27.9) |
| 3 | 298 (25.3) | 247 (25.9) |
| 4 | 83 (7.1) | 60 (6.3) |
| Unknown | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Primary focus, n (%) | | |
| Lung cancer | 199 (16.9) | 157 (16.5) |
| Pancreatic cancer | 149 (12.7) | 119 (12.5) |
| Breast cancer | 90 (7.6) | 70 (7.3) |
| Gastric cancer | 79 (6.7) | 67 (7.0) |
| Colon cancer | 53 (4.5) | 46 (4.8) |
| Others | 617 (52.4) | 502 (52.7) |
| Hepatic function abnormalities, n (%) | 114 (9.7) | 91 (9.5) |
| Renal function abnormalities, n (%) | 74 (6.3) | 56 (5.9) |
| Complications (complications excluding cancer and its metastasis), n (%) | 755 (64.1) | 622 (65.3) |
| History of GI disease, n (%) | 220 (18.7) | 182 (19.1) |

Il 72.6% dei pazienti aveva assunto lassativi prima del trattamento con naldemedina



Cases with Adverse Drug Reactions, total

n (%)
133 (11.30)

| System Organ Class | Preferred Term | n (%) |
|--------------------|----------------|-------|
|--------------------|----------------|-------|

| | | |
|------------------------------------|--------------------|----------|
| Infections and infestations | | 1 (0.08) |
| | Pneumonia | 1 (0.08) |
| Metabolism and nutrition disorders | | 4 (0.34) |
| | Dehydration | 1 (0.08) |
| | Hyperkalemia | 1 (0.08) |
| | Hypokalemia | 1 (0.08) |
| | Decreased appetite | 1 (0.08) |
| Psychiatric disorders | | 4 (0.34) |
| | Delirium | 2 (0.17) |
| | Insomnia | 2 (0.17) |

| | | |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|
| Gastrointestinal disorders | | 121 (10.28) |
| | Abdominal discomfort | 1 (0.08) |
| | Abdominal pain | 8 (0.68) |
| | Abdominal pain lower | 1 (0.08) |
| | Constipation | 1 (0.08) |
| | Diarrhea | 107 (9.09) |
| | Gastrointestinal pain | 1 (0.08) |
| | Nausea | 3 (0.25) |
| | Vomiting | 1 (0.08) |
| | Large intestinal hemorrhage | 1 (0.08) |
| | Feces soft | 3 (0.25) |
| | Anal incontinence | 1 (0.08) |



| | | |
|-------------------------|--|----------|
| Hepatobiliary disorders | | 1 (0.08) |
|-------------------------|--|----------|

| | | |
|--|---------------------------|----------|
| | Hepatic function abnormal | 1 (0.08) |
|--|---------------------------|----------|

| | | |
|--|--|----------|
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | 3 (0.25) |
|--|--|----------|

| | | |
|--|---------------|----------|
| | Drug eruption | 1 (0.08) |
|--|---------------|----------|

| | | |
|--|---------------|----------|
| | Hyperhidrosis | 1 (0.08) |
|--|---------------|----------|

| | | |
|--|------|----------|
| | Rash | 1 (0.08) |
|--|------|----------|

| | | |
|--|--|----------|
| General disorders and administration site conditions | | 2 (0.17) |
|--|--|----------|

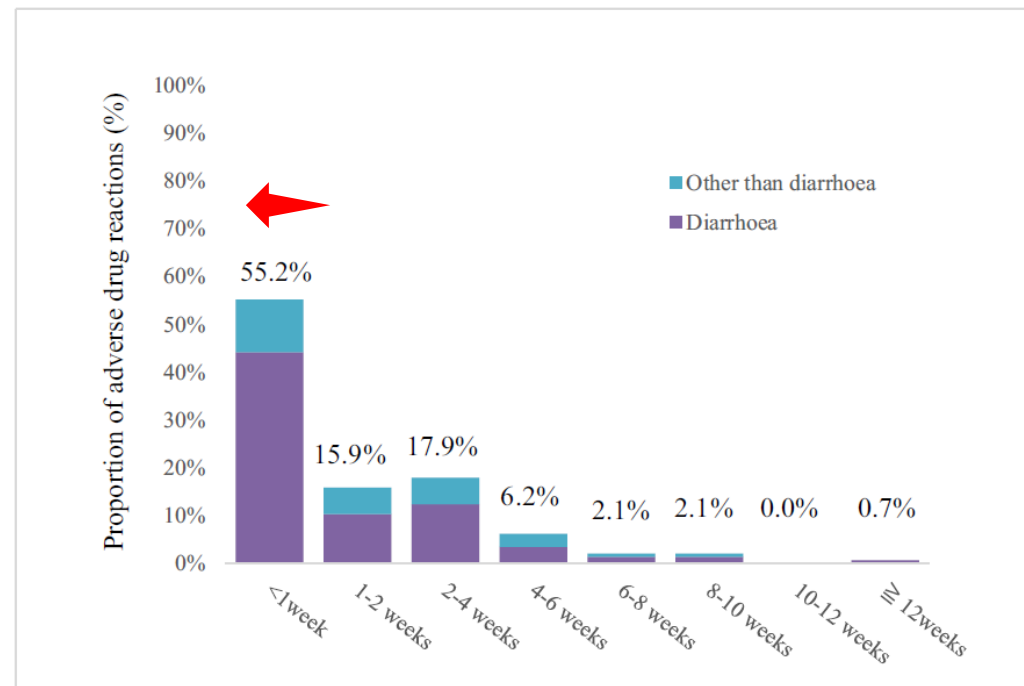
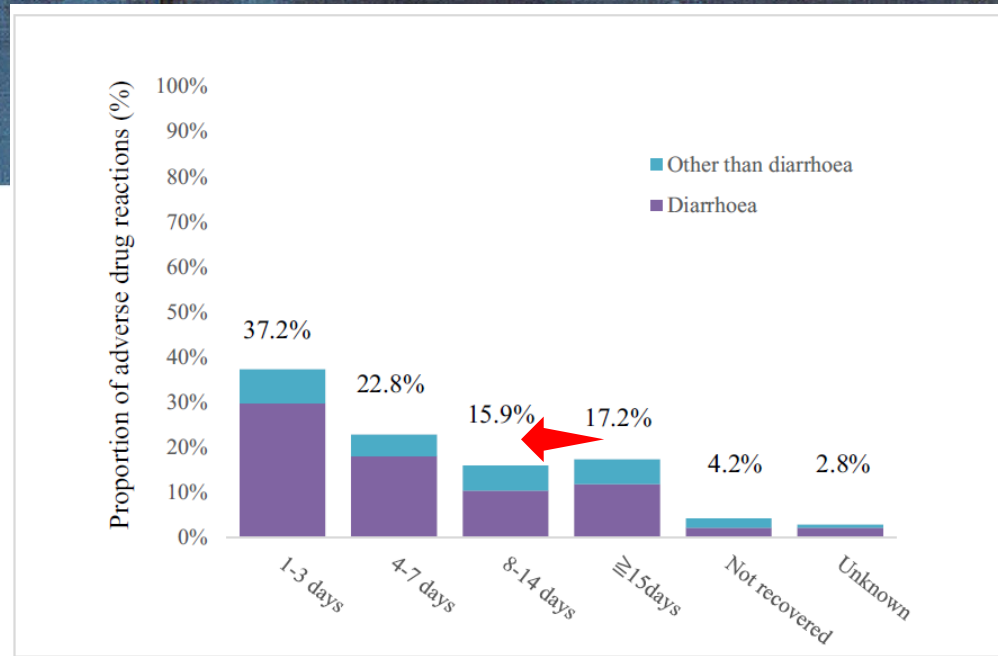
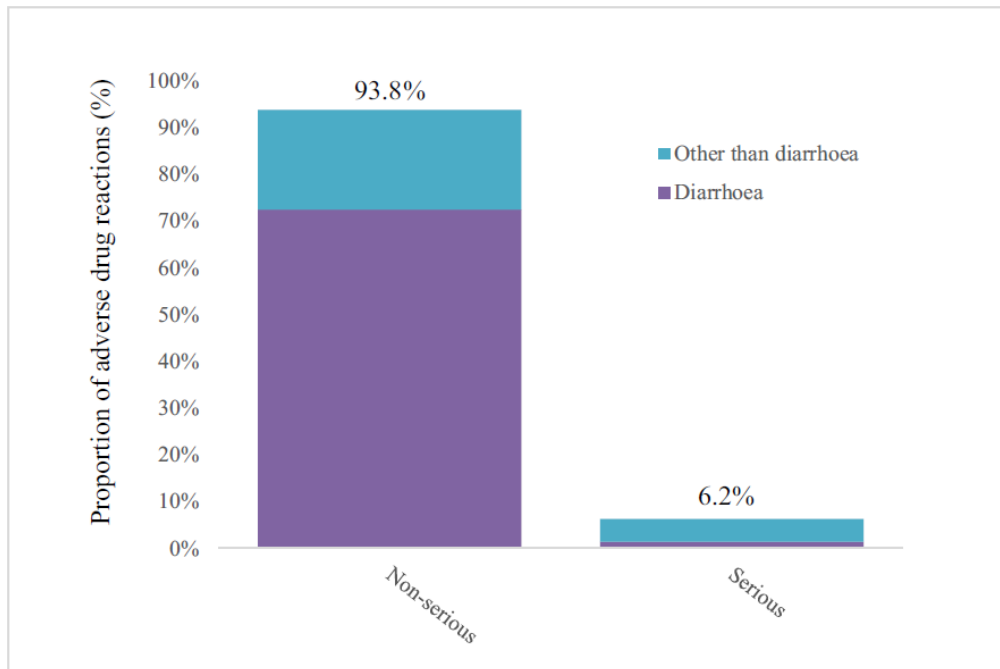
| | | |
|--|----------------------|----------|
| | Inadequate analgesia | 1 (0.08) |
|--|----------------------|----------|

| | | |
|--|------------------|----------|
| | Edema peripheral | 1 (0.08) |
|--|------------------|----------|

| | | |
|----------------|--|----------|
| Investigations | | 1 (0.08) |
|----------------|--|----------|

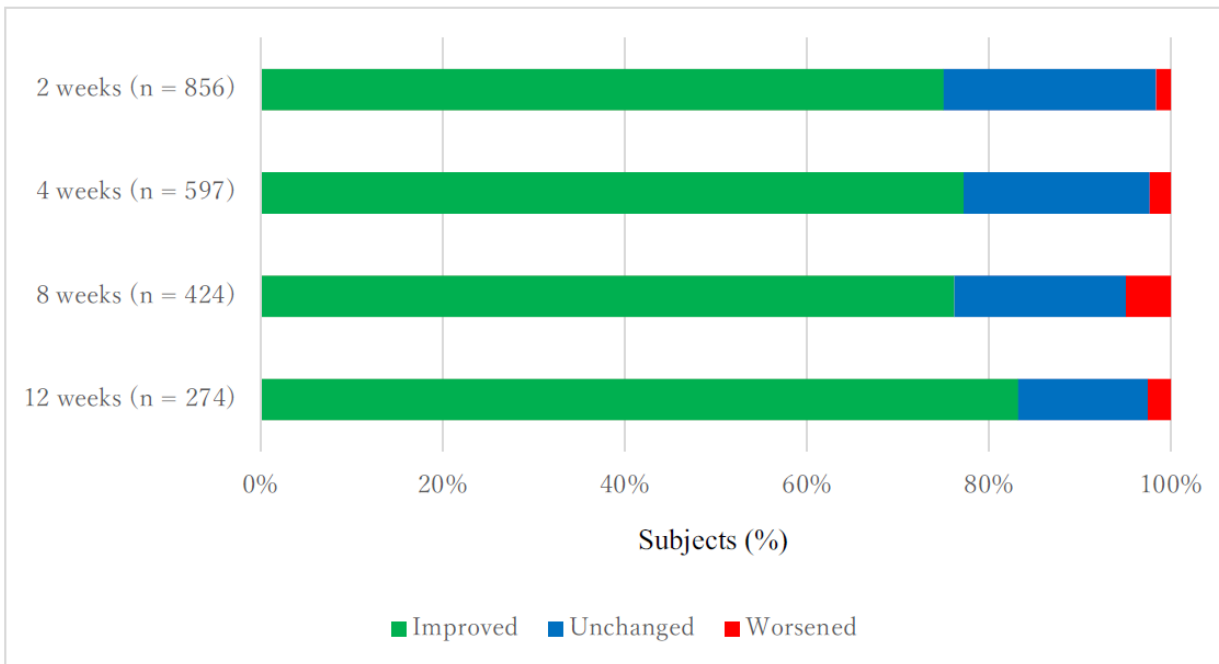
| | | |
|--|------------------------------------|----------|
| | Alanine aminotransferase increased | 1 (0.08) |
|--|------------------------------------|----------|

| | | |
|--|--------------------------------------|----------|
| | Aspartate aminotransferase increased | 1 (0.08) |
|--|--------------------------------------|----------|

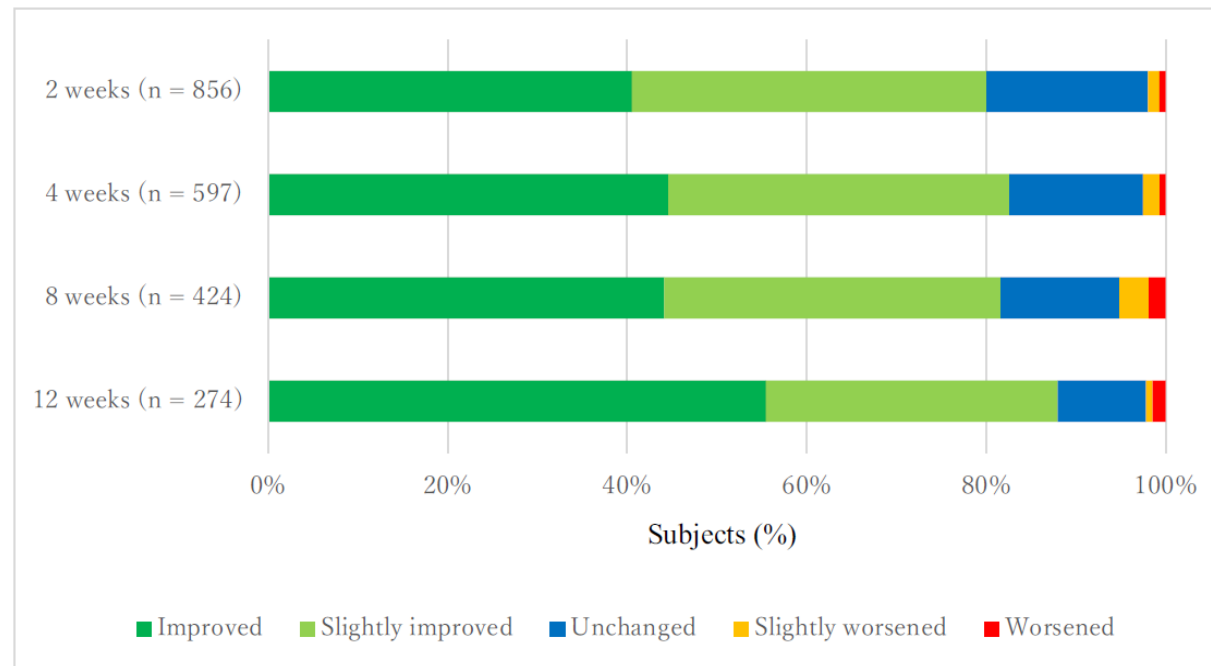




RISULTATI DI EFFICACIA



A) Improvement in frequency of bowel movement



B) Improvement in condition of bowel movement



Conclusioni - 1

- Gli oppioidi son efficaci nel trattamento del dolore cronico negli anziani, ma il rischio di OIC aumenta con l'età e spesso questa condizione non è adeguatamente trattata
- Naldemedina è studiata per ottimizzare **il sollievo dall'OIC** senza compromettere il sollievo dal dolore
- Naldemedina ha mostrato **risultati statisticamente e clinicamente significativi** nel miglioramento dei sintomi dell'OIC, in pazienti con dolore cronico sia oncologico che non oncologico.
- L'effetto del trattamento è stato **rapido e duraturo**



Conclusioni - 2

- Non sono state riscontrate evidenze di astinenza da oppioidi mediate a livello centrale, nessuna riduzione della risposta terapeutica alla OAT e nessun evento avverso inatteso nel programma COMPOSE
- Un aumento dell'età non comporta una diversa tollerabilità od un differente profilo di sicurezza per Naldemedine
- L'efficacia di Naldemedine non è influenzata dall'aumento dell'età
- I risultati di questa analisi integrata supportano la sicurezza e l'efficacia di Naldemedine nel trattamento dell'OIC