▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Moventig 12,5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Naloxegoloxalat, entsprechend 12,5 mg Naloxegol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).
Ovale, 10,5 x 5,5 mm, rosafarbene Tablette.
Auf der einen Seite der Tabletten ist “nGL” und auf der anderen Seite die Tablettenstärke eingeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moventig ist indiziert zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf Laxantien angesprochen haben.
Zur Definition eines unzureichenden Ansprechens auf Laxantien, siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung ist 25 mg Moventig einmal täglich.
Bei Beginn der Therapie mit Naloxegol wird empfohlen, jegliche zurzeit angewendete Erhaltungstherapie mit Laxantien zu unterbrechen, bis die klinische Wirkung von Naloxegol bestimmt werden kann.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz ist 12,5 mg. Wenn Nebenwirkungen auftreten, die die Verträglichkeit beeinträchtigen, sollte Naloxegol abgesetzt werden. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen.

CYP3A4-Inhibitoren

Die Anfangsdosis bei Patienten, die moderate CYP3A4-Inhibitoren einnehmen (z. B. Diltiazem, Verapamil), ist 12,5 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Bei Patienten, die schwache CYP3A4-Inhibitoren einnehmen (z. B. Alprazolam, Atorvastatin), ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit krebsbedingten Schmerzen

Bei Patienten mit krebsbedingten Schmerzen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naloxegol bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Es wird empfohlen, Moventig morgens einzunehmen, um aufgrund der Annehmlichkeit für die Patienten Darmentleerungen während der Nacht zu vermeiden.
Moventig sollte auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit am Tag oder 2 Stunden nach der ersten Mahlzeit am Tag eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen einen anderen Opioid-Antagonisten.

Gastrointestinaler Verschluss

Patienten mit bekanntem oder vermutetem gastrointestinalem (GI) Verschluss oder bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen rezidivierenden Verschluss wegen des möglichen Auftretens einer gastrointestinalen Perforation (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Bedingungen bei Patienten mit Krebsschmerzen

- Patienten mit zugrundeliegender Krebserkrankung, die ein erhöhtes Risiko für eine GI Perforation haben, wie z. B. solche mit:
  - bestehenden Malignomen des Gastrointestinaltrakts oder des Peritoneums
  - rezidivierendem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom
  - Therapie mit Inhibitoren des Gefäßwachstumsfaktors (VEGF).

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol oder Telithromycin, Proteasehemmer wie Ritonavir, Indinavir oder Saquinavir; Grapefruitsaft, wenn er in großen Mengen konsumiert wird), siehe Abschnitt 4.5.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für eine gastrointestinale Perforation

Nach der Anwendung peripher wirkender µ-Opioidrezeptor-Antagonisten wurde nach Markteinführung bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung über seltene Fälle gastrointestinaler Perforationen berichtet. Die Anwendung von Naloxegol sollte bei Patienten mit einer Erkrankung, die möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Wandintegrität im Gastrointestinaltrakt führt (z. B. schweren peptischen Ulzerationen, Morbus Crohn, aktiven oder rezidivierenden Divertikulitis, infiltrativen gastrointestinalen Malignomen oder peritonealen Metastasen), mit Vorsicht erfolgen. Das gesamte Nutzen-Risiko-Profil sollte für jeden Patienten berücksichtigt werden. Den Patienten sollte geraten, die Naloxegol-Therapie abzubrechen und umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie ungewöhnlich starke und anhaltende abdominale Schmerzen haben.

Klinisch bedeutsame Störungen der Blut-Hirn-Schranke

Naloxegol ist ein peripher wirkender µ-Opioidrezeptor-Antagonist mit begrenztem Zugang zum Zentralnervensystem (ZNS). Die Unversehrtheit der Blut-Hirn-Schranke ist wichtig im Hinblick auf die Minimierung der Aufnahme von Naloxegol ins ZNS. Patienten mit klinisch bedeutsamen Störungen der Blut-Hirn-Schranke (z. B. primären malignen Hirntumoren, ZNS-Metastasen oder anderen entzündlichen Erkrankungen, aktiver Multiple Sklerose, fortgeschrittener Alzheimer-Erkrankung etc.) waren nicht in den klinischen Studien eingeschlossen. Bei ihnen besteht möglicherweise das Risiko des Übertritts von Naloxegol in das ZNS. Naloxegol sollte bei diesen Patienten unter Berücksichtigung ihres individuellen Nutzen-Risiko-Profils mit Vorsicht verschrieben werden, und die Patienten sollten auf mögliche ZNS-Effekte, wie Opioid-Entzugssymptome und/oder die Beeinträchtigung der Opioid-vermittelten Analgesie, beobachtet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, Moventig abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn es Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Opioid-vermittelten Analgesie oder das Opioid-Entzugssyndrom gibt.

Gleichzeitige Anwendung von Methadon

Bei Patienten, die Methadon als Primärtherapie zur Schmerzbehandlung einnehmen, wurde in klinischen Studien beobachtet, dass diese mit einer höheren Häufigkeit gastrointestinale Nebenwirkungen (wie abdominale Schmerzen und Diarrhö) haben als Patienten, die kein Methadon erhielten. In einigen Fällen wurde bei Patienten, die Methadon zur Schmerzbehandlung einnahmen, Symptome beobachtet, die auf einen Opioid-Entzug hindeuteten, wenn sie Naloxegol 25 mg einnahmen. Dies wurde bei einem größeren Anteil von Patienten beobachtet, die Methadon einnahmen, als bei denen, die kein Methadon einnahmen. Patienten, die Methadon als Opioid-Substitutionstherapie einnehmen, waren nicht im klinischen Entwicklungsprogramm eingeschlossen. Die Anwendung von Naloxegol sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der 25-mg-Dosis starke abdominale Schmerzen und Diarrhö beobachtet, die typischerweise kurz nach Beginn der Therapie auftraten. Im Vergleich zu Placebo war bei Patienten, die die 25-mg-Dosis einnahmen, die Abbruchrate aufgrund von Diarrhö (0,7 % bei Placebo gegenüber 3,1 % bei Naloxegol 25 mg) und von abdominalen Schmerzen erhöht (0,2 % bzw. 2,9 %). Die Patienten sollten angewiesen werden, schwere, anhaltende oder sich verschlimmernde Symptome unverzüglich ihrem Arzt mitzuteilen. Bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen kann in Abhängigkeit vom Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit eine Verringerung der Dosis auf 12,5 mg in Betracht gezogen werden.

Opioid-Entzugssyndrom

Im Rahmen des klinischen Programms von Naloxegol wurde über Fälle von Opioid-Entzugssyndrom berichtet (DSM-5). Das Opioid-Entzugssyndrom ist das gleichzeitige Auftreten von drei oder mehreren der folgenden Anzeichen oder Symptomen: dysphorische Stimmung, Übelkeit oder Erbrechen, Muskelschmerzen, Lakrimation oder Rhinorrhö, Pupillenerweiterung oder Piloarrektion oder Schwitzen, Diarrhö, Gähnen, Fieber oder Insomnie. Das Opioid-Entzugssyndrom entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis zu einigen Tagen nach Anwendung eines Opioid- Antagonisten. Besteht der Verdacht auf ein Opioid-Entzugssyndrom, sollte der Patient Moventig absetzen und seinen Arzt aufsuchen.

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Naloxegol wurde im Rahmen des klinischen Studienprogramms nicht bei Patienten untersucht, die in den vergangenen 6 Monaten einen Myokardinfarkt in ihrer Vorgeschichte hatten, eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz oder eine manifeste kardiovaskuläre (CV) Erkrankung hatten oder bei Patienten mit ei-

nem QT-Intervall von ≥ 500 ms. Moventig sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Eine mit Naloxegol durchgeführte QTc-Studie an gesunden Probanden ergab keine Hinweise auf eine Verlängerung des QT-Intervalls.

CYP3A4-Induktoren

Naloxegol wird bei Patienten, die starke CYP3A4-Induktoren einnehmen (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut), nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Informationen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren, siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5.

Nierenfunktionsstörungen

Die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz beträgt 12,5 mg. Wenn Nebenwirkungen auftreten, die die Verträglichkeit betreffen, sollte Naloxegol abgesetzt werden. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Schwere Leberfunktionsstörungen

Naloxegol wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Anwendung von Naloxegol wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Krebsbedingte Schmerzen

Zur Anwendung von Naloxegol bei OIC-Patienten mit krebsbedingten Schmerzen liegen eingeschränkte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Naloxegol bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren

In einer offenen, nicht randomisierten Crossover-Studie mit 3 Perioden und 3 Behandlungen in festgelegter Reihenfolge zwecks Evaluation der Wirkung von Ketoconazol-Mehrfachdosen auf die Pharmakokinetik einer Einmalgabe von Naloxegol führte die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Naloxegol zu einem 12,9fachen (90 %-KI: 11,3-14,6) Anstieg der AUC von Naloxegol und zu einem 9,6fachen Anstieg der C_{max} von Naloxegol (90 %-KI: 8,1-11,3) im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Naloxegol. Daher ist die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grapefruitsaft wurde als potenter CYP3A4- Inhibitor klassifiziert, wenn er in großen Mengen konsumiert wird. Es liegen keine Daten bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Naloxegol und Grapefruitsaft vor. Während der Einnahme von Naloxegol sollte der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft grundsätzlich vermieden bzw. nur nach Rücksprache mit dem Arzt in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren

In einer offenen, nicht randomisierten Crossover-Studie mit 3 Perioden und 3 Behandlungen in festgelegter Reihenfolge zwecks Evaluation der Wirkung von Diltiazem-Mehrfachdosen auf die Pharmakokinetik einer Einmalgabe von Naloxegol führte die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und Naloxegol zu einem 3,4fachen (90 %-KI: 3,2-3,7) Anstieg der AUC von Naloxegol und zu einem 2,9fachen Anstieg der C_{max} von Naloxegol (90 %-KI: 2,6-3,1) im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Naloxegol. Daher wird eine Dosisanpassung von Naloxegol empfohlen, wenn es gleichzeitig mit Diltiazem oder anderen moderaten CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anfangsdosis bei Patienten, die moderate CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, beträgt 12,5 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die schwache CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Induktoren

In einer offenen, nicht randomisierten Crossover-Studie mit 3 Perioden und 3 Behandlungen in festgelegter Reihenfolge zwecks Evaluation der Wirkung von Rifampicin-Mehrfachdosen auf die Pharmakokinetik einer Einmalgabe von Naloxegol führte die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Naloxegol zu einer 89%igen (90 %-KI: 88 %-90 %) Abnahme der AUC von Naloxegol und zu einer 76%igen Abnahme der C_{max} von Naloxegol (90 %-KI: 69 %-80 %) im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Naloxegol. Daher wird Moventig bei Patienten, die starke CYP3A4-Induktoren einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit P-gp-Inhibitoren

Eine doppelblinde, randomisierte, 2-teilige, monozentrische Crossover-Studie wurde durchgeführt, um die Wirkung von Chinidin auf die Pharmakokinetik von Naloxegol und die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Naloxegol und Chinidin auf die Morphin-induzierte Miosis bei gesunden Probanden zu evaluieren. Die gleichzeitige Anwendung des P-gp-Inhibitors Chinidin führte zu einem 1,4fachen Anstieg der AUC (90 %-KI: 1,3-1,5) und zu einem 2,4fachen Anstieg der C_{max} (90 %-KI: 2,2-2,8) von Naloxegol. Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol und Chinidin wirkte dem Effekt der Morphin-induzierten Miosis nicht entgegen, was vermuten lässt, dass die P-gp-Inhibition die Fähigkeit von Naloxegol, bei therapeutischen Dosen die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden nicht bedeutsam verändert.

Da die Effekte der P-gp-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Naloxegol im Verhältnis zu den Effekten der CYP3A4-Inhibitoren gering waren, sollten die Dosierungsempfehlungen für Moventig bei gleichzeitiger An-

wendung von Arzneimitteln, die sowohl zu einer P-gp- als auch zu einer CYP3A4-Inhibition führen, auf Grundlage der CYP3A4-Inhibitorklassifikation – stark, moderat oder schwach – gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten für die Anwendung von Naloxegol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, wenn die systemische Exposition ein Mehrfaches über der therapeutischen Dosis-Exposition lag (siehe Abschnitt 5.3).

Es besteht theoretisch die Möglichkeit, durch die Anwendung eines Opioidrezeptor-Antagonisten bei der Mutter einen Opioid-Entzug beim Fetus auszulösen, wenn diese gleichzeitig mit einem Opioid behandelt wird. Naloxegol wird daher während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxegol beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Verfügbare toxikologische Daten bei Ratten haben eine Ausscheidung von Naloxegol in die Muttermilch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei therapeutischen Dosen werden die meisten Opioide (z. B. Morphin, Meperidin, Methadon) in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass durch Naloxegol beim gestillten Neugeborenen, dessen Mutter einen Opioidrezeptor-Agonisten einnimmt, ein Opioid-Entzug ausgelöst wird. Daher wird die Anwendung bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Fertilität

Die Wirkung von Naloxegol auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Es wurde festgestellt, dass Naloxegol keinen Effekt auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten bei oralen Dosen von bis zu 1000 mg/kg täglich hatte (mehr als das 1.000-Fache der therapeutischen Exposition beim Menschen [AUC] bei Anwendung der empfohlenen Humandosis von 25 mg/Tag).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Moventig hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gemäß den gepoolten Daten aus klinischen Studien sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Naloxegol (≥ 5 %): abdominaler Schmerz, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen und Flatulenz. Die Mehrheit der gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde als mild bis mittelschwer eingestuft, trat im frühen Stadium der Behandlung auf und klang bei fortgeführter Behandlung ab. Sie hatten laut Berichten häufig die Komponente Unwohlsein mit Krämpfen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden gemäß ihrer Häufigkeit und Systemorganklasse eingestuft. Die Häufigkeitskategorien wurden gemäß der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 1 Nebenwirkungen gemäß Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyngitis		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Opioid-Entzugssyndrom	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominaler Schmerz[a], Diarrhö	Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose		

Hinweis: Die Aufstellung der UAWs und ihre Häufigkeiten basieren auf der 25-mg-Dosis.

[a] Gibt die bevorzugten Begriffe lt. MedDRA wieder: „abdominaler Schmerz“, „oberabdominaler Schmerz“, „unterabdominaler Schmerz“ und „gastrointestinaler Schmerz“.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Opioid-Entzugssyndrom

Bei therapeutischen Dosen wird Naloxegol nur in minimalem Ausmaß durch die Blut-Hirn-Schranke aufgenommen. Bei einigen Patienten wurde jedoch über einen Symptomenkomplex berichtet, der einem zentralen Opioid-Entzugssyndrom ähnelt. Die meisten dieser Fälle wurden kurz nach der initialen Anwendung des Arzneimittels beobachtet und waren von geringem oder mittelschwerem Schweregrad.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Naloxegol-Dosen von bis zu 1000 mg wurden bei gesunden Probanden im Rahmen klinischer Studien angewendet. Ein potenzieller ZNS-Effekt (Aufhebung der Morphin-induzierten Miosis, gemessen mittels Pupillometrie) wurde bei 1 Probanden in der 250-mg-Gruppe beobachtet und bei 1 Probanden in der 1000-mg-Gruppe. In einer klinischen Studie mit Patienten mit OIC war eine tägliche Dosis von 50 mg mit einer erhöhten Häufigkeit von nicht tolerierbaren gastrointestinalen Wirkungen (primär abdominalen Schmerzen) assoziiert.

Für Naloxegol ist kein Antidot bekannt und im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten mit Niereninsuffizienz wurde festgestellt, dass Dialyse kein effektives Mittel zur Elimination darstellt.

Wenn ein Patient mit Opioid-Therapie eine Überdosis Naloxegol erhält, sollte dieser Patient engmaschig in Bezug auf potenzielle Hinweise auf Opioid-Entzugssymptome oder auf eine Aufhebung der zentralen analgetischen Wirkung überwacht werden. In Fällen einer vermuteten oder bekannten Überdosierung von Naloxegol sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden sowie eine Überwachung der Vitalfunktionen erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Naloxegol wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Obstipation, periphere Opioidrezeptor-Antagonisten
ATC-Code: A06AH03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Naloxegol ist ein PEGyliertes Derivat des µ-Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon. Die PEGylierung reduziert die passive Permeabilität von Naloxegol und macht die Substanz auch zu einem Substrat des P-Glycoprotein-Transporters. Infolge der schlechteren Permeabilität und des erhöhten Naloxegol- Efflux über die Blut-Hirn-Schranke aufgrund der Eigenschaften als P-gp-Substrat, ist die ZNS- Penetration von Naloxegol minimal.

In-vitro-Studien zeigen, dass Naloxegol ein voller neutraler Antagonist am µ-Opioidrezeptor ist. Naloxegol wirkt, indem es an die µ-Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt bindet und so den zugrundeliegenden Ursachen der OIC (z. B. reduzierte Motilität des Gastrointestinaltraktes, Hypertonizität und erhöhte Flüssigkeitsresorption, hervorgerufen durch die Langzeitbehandlung mit einem Opioid) entgegenwirkt.

Naloxegol wirkt als peripher wirkender µ-Opioidrezeptor-Antagonist im Gastrointestinaltrakt, wobei es die obstipierenden Wirkungen der Opioide reduziert, ohne dabei die Opioid-vermittelten analgetischen Wirkungen auf das zentrale Nervensystem zu beeinträchtigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naloxegol wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit gleichem Studiendesign bei Patienten mit OIC und nicht krebsbedingten Schmerzen (Kodiac 4 und Kodiac 5) nachgewiesen. Patienten, die für mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn ein Minimum von 30 Morphin-äquivalenten Einheiten (meu, morphine-equivalent units) an Opioiden pro Tag einnahmen und nach eigenen Angaben an OIC litten, wurden in die Studie aufgenommen.

Bestätigt wurde die OIC durch eine zweiwöchige Vorlaufphase und definiert als < 3 spontane Darmentleerungen (spontaneous bowel movement, SBM) im Durchschnitt pro Woche mit Obstipationssymptomen, die mit mindestens 25 % der Darmentleerungen assoziiert waren. Die Patienten durften keine Laxantien mit Ausnahme von Bisacodyl als Notfall-Laxans anwenden, wenn sie 72 Stunden lang keinen Stuhlgang hatten. SBM wurde definiert als Darmentleerung ohne Anwendung eines Notfall-Laxans innerhalb der letzten 24 Stunden.

Patienten mit durchschnittlich genau oder mehr als 7 Schmerzpunkten auf der Numerischen Rating-Skala (NRS) wurden nicht untersucht, da hier das Risiko für eine Beeinträchtigung des Wirksamkeitsergebnisses aufgrund unkontrollierter Schmerzen bestand. Patienten, die beim Screening ein QTcF > 500 ms hatten, in den vergangenen 6 Monaten vor der Randomisierung einen Myokardinfarkt in ihrer Vorgeschichte hatten, eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz oder eine andere manifeste kardiovaskuläre Erkrankung hatten, wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. In einer gründlichen QT/QTc-Studie, definiert gemäß ICH E14-Leitlinie, wurden keine klinisch relevanten Änderungen der HR-, RR-, QT-, PR- oder QRS-Intervalle oder der T-Wellen-Morphologie beobachtet. Weiterhin wurden in dieser Studie bis zur höchsten angewendeten Dosis (150 mg) keine Bedenken bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit identifiziert. Entsprechend der ICH E14-Leitlinie kann dies als eine eindeutig negative, gründliche QT/QTc-Studie bewertet werden. Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz (Child's-Pugh Klasse B oder C) wurden aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen (Kodiac 4 und 5). Daher wurde Naloxegol bei OIC-Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Beide Studien waren so angelegt und stratifiziert, dass mindestens 50 % der in jedem Therapiearm randomisierten Patienten die Ausgangsbedingungen erfüllten, als inadäquater Responder auf Laxantien (LIR) klassifiziert zu werden.

Definition des inadäquaten Responders auf Laxantien
Um als LIR eingestuft zu werden, mussten Patienten in den beiden Wochen vor der ersten Studienuntersuchung über andauernde OIC-Symptome von mindestens mittelschwerer Intensität berichtet haben, die trotz der Einnahme von mindestens einer Laxantien-Klasse an mindestens vier Tagen vor Studienbeginn auftraten.
Wirksamkeit in der Zielpopulation dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
Ansprechen über 12 Wochen in der LIR-Gruppe
Wirksamkeit und Dauer des Effektes wurden im Rahmen des primären Endpunkts als Ansprechen auf Naloxegol über die 12-wöchige Behandlungsperiode gemessen, definiert als ≥ 3 SBM pro Woche und einer Änderung gegenüber dem Basalwert von ≥ 1 SBM pro Woche für mindestens 9 der 12 Studienwochen und 3 der letzten 4 Wochen. Der erste der drei für Multiplizität adjustierten sekundären Endpunkte war die Ansprechrate über 12 Wochen in der LIR-Subgruppe.
Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied bei der 25-mg-Dosis gegenüber Placebo in Bezug auf die Ansprechrate in der LIR-Subgruppe in Kodiac 4 (p= 0,002) und Kodiac 5 (p= 0,014). Mittels Multiplizitätsadjustierten Testverfahren wurde die statistische Signifikanz in der 12,5-mg-Behandlungsgruppe gegenüber der Placebo-Gruppe in der LIR-Subgruppe in Kodiac-4 beobachtet (p= 0,028), aber nicht in Kodiac 5 (p= 0,074). In Kodiac 4 betrugen die Ansprechraten in den Gruppen mit Placebo, mit 12,5 mg und mit 25 mg innerhalb der LIR-Subgruppe 28,8 %, 42,6 % und 48,7 %, während in Kodiac 5 die entsprechenden Ansprechraten 31,4 %, 42,4 % und 46,8 % betrugen. Die gepoolten Daten aus Kodiac 4 und Kodiac 5 ergaben innerhalb der LIR-Subgruppe Ansprechraten von 30,1 % für Placebo, 42,5 % für die 12,5-mg-Dosis und 47,7% für die mg-Dosis. Das relative Risiko (95 % KI) in Bezug auf den Behandlungserfolg gegenüber Placebo betrug 1,410 (1,106; 1,797) und 1,584 (1,253; 2,001) für die 12,5-mg-Gruppe bzw. die 25-mg-Gruppe.
Ansprechen über 12 Wochen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens zwei Laxantien-Klassen
Das Ansprechen auf Naloxegol wurde über 12 Wochen in einer Subgruppe von Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens zwei Laxantien-Klassen überprüft, etwa 20 % der randomisierten Patienten. In einer gepoolten Analyse der Daten aus Kodiac 4 und Kodiac 5 (90, 88 bzw. 99 Patienten aus der Placebo-, 12,5-mg- bzw. 25-mg-Gruppe) wurden bei dieser Population mit der 25-mg-Dosis im Vergleich zu Placebo (p= 0,040) höhere Ansprechraten beobachtet. Die Ansprechraten bei dieser Population betrugen mit Placebo 30,0 %, mit 12,5 mg 44,3 % und mit 25 mg 44,4 %.
Zeit bis zur ersten spontanen Darmentleerung
Die Zeit bis zur ersten SBM war in der LIR-Subgruppe nach Anwendung der ersten Dosis mit der 25-mg-Dosis verglichen mit Placebo in Kodiac 4 (p < 0,001) und Kodiac 5 (p < 0,002) kürzer. Mit der 12,5-mg-Dosis zeigte sich auch in der LIR-Subgruppe eine kürzere Zeit bis zur ersten SBM verglichen mit Placebo in Kodiac 4 (p = 0,002) und Kodiac 5 (p < 0,001). In Kodiac 4 betrug für Placebo, die 12,5-mg-Dosis und die 25-mg-Dosis die mediane Zeit von der Anwendung der Dosis bis zur ersten SBM 43,4 Stunden, 20,6 Stunden bzw. 5,4 Stunden. In Kodiac 5 betrugen die entsprechenden Zeiten bis zur ersten SBM nach Anwendung der Dosis 38,2 Stunden, 12,8 Stunden bzw. 18,1 Stunden.
Mittlere Anzahl der Tage pro Woche mit mindestens einer SBM
Es gab eine Erhöhung der mittleren Anzahl der Tage pro Woche mit mindestens einer SBM in der LIR-Subgruppe bei der 25-mg-Dosis in Kodiac 4 und Kodiac 5 (p < 0,001 in beiden Studien) und auch bei der 12,5-mg-Dosis (p = 0,006 in beiden Studien).
Verbesserung der OIC-Symptome
In der LIR-Subgruppe verbesserte die 25-mg-Dosis das rektale Pressen (Kodiac 4 p = 0,043, Kodiac 5 p <0,001). In der LIR-Subgruppe verbesserte sich die Stuhlkonsistenz gemessen anhand der Bristol-Stuhlform-Skala gegenüber Placebo in Kodiac 5 (p < 0,001), aber nicht in Kodiac 4 (p = 0,156). In der LIR-Subgruppe erhöhte die 25-mg-Dosis im Vergleich zu Placebo die mittlere Anzahl der Tage pro Woche mit mindestens einer vollständigen Darmentleerung (complete spontaneous bowel movement, CSBM) in beiden Studien (Kodiac 4 p = 0,002, Kodiac 5 p < 0,001).
Symptom-Responder-Endpunkt
Als „Symptom-Responder“ wurde definiert, wer nach 12 Wochen den Responder-Kriterien entsprach und eine Verbesserung der präspezifizierten OIC-Symptome sowie keine Verschlechterung der Symptome zeigte. In der LIR-Subgruppe erhöhte die 25-mg-Dosis verglichen mit Placebo die Symptom-Responder-Raten in beiden Studien (Kodiac 4 p = 0,001, Kodiac 5 p = 0,005). Die Symptom-Responder-Raten in der LIR-Subgruppe in Kodiac 4 betrugen bei Placebo, 12,5 mg und 25 mg 24,6 %, 36,5 % und 45,3 % und die Symptom-Responder-Raten in Kodiac 5 betrugen 25,6 %, 33,6 % und 42,7 %.
Fragebogen zur Patientenbewertung von Obstipationssymptomen (patient assessment of constipation symptoms [PAC-SYM])
Naloxegol 25 mg führte in der LIR-Subgruppe in beiden Studien in Woche 12 zu einer deutlicheren Verbesserung (Änderung gegenüber dem Basalwert) der Gesamt-Scores bei der Patientenbewertung von Obstipationssymptomen (PAC-SYM) im Vergleich zu Placebo (Kodiac 4 p = 0,023, Kodiac 5 p = 0,002). Die 12,5-mg-Dosis führte in der LIR-Subgruppe in beiden Studien ebenfalls zu einer deutlicheren Verbesserung des

Gesamt-PAC-SYM in Woche 12 im Vergleich zu Placebo (p = 0,020 bzw. p = 0,001). Naloxegol 25 mg, verglichen mit Placebo, führte in Woche 12 in beiden Studien ebenfalls zu einer deutlichen Verbesserung (Änderung gegenüber dem Basalwert) der PAC-SYM-Domain-Scores in Bezug auf den Rektalbereich (p < 0,004 bzw. p < 0,001, Kodiac 4 bzw. Kodiac 5) und in Bezug auf den Stuhlbereich in Kodiac 4 (p = 0,031) und Kodiac 5 (p < 0,001). In keiner der beiden Studien gab es einen relevanten Einfluss auf abdominale Symptome (p = 0,256 und p = 0,916, Kodiac 4 bzw. Kodiac 5).

Potenzielle Beeinträchtigung der Opioid-vermittelten Analgesie

Über die 12-wöchige Studie hinweg gab es keine relevanten Unterschiede zwischen Naloxegol 12,5 mg, 25 mg und Placebo hinsichtlich der Scores zur durchschnittlichen Schmerzintensität, der täglichen Opioid-Dosis oder des Opioid-Entzugs.

Im Rahmen der 12-wöchigen Studien (Kodiac 4 und 5) betrug die Häufigkeit der Nebenwirkung Rückenschmerzen 4,3 % für Naloxegol 25 mg versus 2,0 % für Placebo, und die Häufigkeit der Nebenwirkung Schmerzen an den Extremitäten betrug 2,2 % für Naloxegol 25 mg versus 0,7 % für Placebo. In einer Langzeitstudie zur Sicherheit (Kodiac 8) betrug die Häufigkeit von Berichten zur Nebenwirkung Rückenschmerzen 8,9 % für Naloxegol 25 mg versus 8,8 % für die Standardtherapie. Hinsichtlich Schmerzen an den Extremitäten betrug die Rate für Naloxegol 25 mg 3,5 % versus 3,3 % für die Standardtherapie.

Sicherheit und Verträglichkeit über eine 12-wöchige Verlängerungsperiode

Kodiac 7 war eine 12-wöchige Verlängerungsstudie zur Sicherheit, die es Patienten aus der Kodiac-4-Studie erlaubte, dieselbe verblindete Therapie aus Kodiac 4 für weitere 12 Wochen (Placebo, Naloxegol 12,5 mg oder 25 mg täglich) zu erhalten. Primärziel war es, die Sicherheit und Verträglichkeit innerhalb der drei Behandlungsgruppen für weitere 12 Wochen (über die in der Kodiac-4-Studie beobachteten Erkenntnisse hinaus) anhand deskriptiver Statistik zu vergleichen. In dieser Studie war Naloxegol zur Behandlung von OIC-Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzen in Dosen von 12,5 mg und 25 mg verglichen mit Placebo im Allgemeinen sicher und wurde gut vertragen.

In allen Behandlungsgruppen, einschließlich Placebo, wurden die in der Kodiac-4-Studie beobachteten PAC-SYM-Verbesserungen bei Patienten, die die Behandlung im Rahmen von Kodiac 7 fortsetzten, aufrechterhalten.

Langzeitsicherheit und -verträglichkeit

Kodiac 8 war eine 52-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte Parallelgruppen-Studie der Phase III, die die Sicherheit und Verträglichkeit von Naloxegol gegenüber einer Standardtherapie bei der Behandlung von OIC-Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzen untersuchte. Primärziel war es, anhand deskriptiver Statistik die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Naloxegol 25 mg zu bewerten und mit der Standardtherapie zu vergleichen.

Geeignete Patienten wurden randomisiert, um in einem Verhältnis von 2:1 entweder Naloxegol 25 mg einmal täglich (*qd*) oder eine Standardtherapie zur Behandlung von OIC für 52 Wochen zu erhalten. Die Patienten, die der Standardtherapie zugeteilt waren, folgten einem Behandlungsregime bestehend aus einem Laxans gegen die OIC, das vom Prüfarzt nach bestem klinischem Ermessen bestimmt wurde, periphere µ-Opioidrezeptor-Antagonisten waren ausgeschlossen.

Von den 844 randomisierten Patienten schlossen 61,1 % die Studie ab (definiert als Abschluss der 2-wöchigen Nachuntersuchung im Anschluss an die 52-wöchige Behandlungsperiode). Insgesamt waren 393 bzw. 317 Patienten in dieser Studie für mindestens 6 bzw. 12 Monate lang gegenüber Naloxegol 25 mg exponiert, wobei die spezifischen Expositionsanforderungen erfüllt wurden.

Die Langzeitexposition von Naloxegol 25 mg bis zu 52 Wochen war zur Behandlung von OIC- Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzen im Allgemeinen sicher und wurde gut vertragen. Während der 52-wöchigen Behandlungsperiode gab es keine bedeutsamen unerwarteten Unterschiede bezüglich der Erkenntnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit zwischen der mit 25 mg Naloxegol behandelten Gruppe und der, die die Standardtherapie erhielt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Moventig eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in Kindern im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren mit Opioid- induzierter Obstipation entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Naloxegol rasch resorbiert, wobei Maximalkonzentrationen (C_{max}) nach weniger als 2 Stunden erreicht werden. Bei der Mehrzahl der Probanden wurde eine zweite maximale Plasmakonzentration von Naloxegol ca. 0,4 bis 3 Stunden nach dem ersten Maximum beobachtet. Der enterohepatische Kreislauf könnte dafür eine Erklärung sein, da bei Ratten eine extensive Ausscheidung über die Gallenblase beobachtet wurde.

Auswirkungen von Nahrungsmitteln: Eine fettreiche Mahlzeit erhöhte das Ausmaß und die Rate der Naloxegol-Resorption. C_{max} und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) stiegen um ca. 30 % bzw. 45 % an.

Verteilung

Über alle Dosierungsgruppen und Studien hinweg lag das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen während der terminalen Phase (Vz/F) bei gesunden Probanden zwischen 968 und 2140 Liter.
Ergebnisse aus einer Studie mittels quantitativer Ganzkörperautoradiografie (QWBA) an Ratten und der fehlende Antagonismus der Opioid-Wirkungen im ZNS beim Menschen bei Naloxegol- Dosierungen von weniger als 250 mg deuten auf eine minimale Verteilung von Naloxegol in das ZNS hin. Die Plasmaproteinbindung von Naloxegol war beim Menschen niedrig, und die ungebundene Fraktion lag zwischen 80 % und 100 %.

Biotransformation

In einer Massenbilanzstudie am Menschen wurden insgesamt 6 Metaboliten im Plasma, im Urin und in den Fäzes identifiziert. Diese Metaboliten repräsentierten mehr als 32 % der angewendeten Dosis und wurden über N-Dealkylierung, O-Demethylierung, Oxidation und den partiellen Verlust der PEG-Kette gebildet. Keiner der Metaboliten war in > 10 % der Plasmakonzentrationen der Ausgangssubstanz oder der Gesamtheit der Ausgangssubstanz und der Metaboliten vorhanden.

Elimination

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Naloxegol wurden 68 % bzw. 16 % der angewendeten Gesamtdosis in den Fäzes bzw. im Urin wiedergefunden. Die Ausgangssubstanz Naloxegol, die über den Urin ausgeschieden wurde, machte weniger als 6 % der angewendeten Gesamtdosis aus. Deshalb ist die renale Ausscheidung ein untergeordneter Eliminationsweg von Naloxegol. In klinischen Studien zur Pharmakologie betrug die Halbwertszeit von Naloxegol in therapeutischen Dosen zwischen 6 und 11 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Über die evaluierten Dosierungsbereiche hinweg erhöhten sich die maximalen Plasmakonzentrationen und AUC dosisproportional bzw. annähernd dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Das Alter hat einen geringfügigen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Naloxegol (etwa 0,7%iger Anstieg der AUC pro jeweiliges erhöhtes Lebensjahr). Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten über 65 Jahre waren in den Phase-III-Studien vertreten. In klinischen Studien zu Naloxegol waren nicht genügend Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter eingeschlossen, um feststellen zu können, ob sie anders als jüngere Patienten auf das Arzneimittel ansprechen. Auf Grundlage des Wirkmechanismus des Wirkstoffes liegen jedoch keine theoretischen Gründe vor, die eine Dosisanpassung für diese Altersgruppe erforderlich machen würden. Für Dosisempfehlungen für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz, siehe Abschnitt 4.2. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die PK von Naloxegol.

Ethnische Zugehörigkeit

Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Naloxegol ist geringfügig (die AUC von Naloxegol ist um etwa 20 % erniedrigt, wenn andere Gruppen mit Kaukasiern verglichen werden). Deshalb ist keine Dosiserhöhung notwendig.

Körpergewicht

Es hat sich gezeigt, dass sich die Naloxegol-Exposition mit zunehmendem Gewicht erhöht, wobei jedoch die Unterschiede bezüglich der Exposition als klinisch nicht relevant angesehen wurden.

Nierenfunktionsstörung

Da die renale Ausscheidung, unabhängig vom Schweregrad (d. h. mittelschwere, schwere und Nierenerkrankung im Endstadium), ein untergeordneter Eliminationsweg von Naloxegol ist, war der Einfluss der Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Naloxegol bei den meisten Probanden minimal. Bei 2 von 8 Patienten (sowohl in der Gruppe mit mittelschwerer als auch in der Gruppe mit schwerer Nierenfunktionsstörung, aber nicht in der Gruppe mit Nierenerkrankung im Endstadium) wurden jedoch bis zu 10-fach erhöhte Naloxegol-Expositionen beobachtet. Bei diesen Patienten werden möglicherweise andere Eliminationswege durch die Nierenfunktionsstörung ungünstig beeinflusst (hepatischer/intestinaler Arzneimittelmetabolismus etc.), was zu einer höheren Exposition führt. Die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz beträgt 12,5 mg. Wenn Nebenwirkungen auftreten, die die Verträglichkeit beeinträchtigen, sollte Naloxegol abgesetzt werden. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Naloxegol-Exposition bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage renal disease, ESRD) unter Hämodialyse war mit der von gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion vergleichbar.

Leberfunktionsstörung

Eine AUC-Abnahme von weniger als 20 % und eine Abnahme der C_{max} um 10 % wurden bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) beobachtet. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Naloxegol wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Naloxegol wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Naloxegol wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter

Gabe, zur Genotoxizität und Fertilität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Studien zur embryofetalen Entwicklung wurden mit Ratten und Kaninchen durchgeführt. In der Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten wurde bei der untersuchten Höchstdosis eine möglicherweise arzneimittelbedingte erhöhte Häufigkeit der Skelettvariante eines zweigliedrigen Wirbelzentrums sowie ein einziger Fetus mit Anorchismus beobachtet. Eine möglicherweise arzneimittelbedingte Missbildung des fetalen Skeletts in Form von verwachsenen Rippenbögen wurde in der Studie zur embryofetalen Entwicklung beim Kaninchen bei der untersuchten Höchstdosis festgestellt, wobei maternale Toxizität nicht vorlag. In einer separaten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten war das Körpergewicht der männlichen Nachkommen nach Gabe der hohen Dosis an das Muttertier reduziert. All diese Effekte wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.
Kanzerogenitätsstudien mit Naloxegol wurden mit Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei männlichen Ratten wurde eine dosisbezogene Zunahme des Leydig-Zelladenoms und der interstitiellen Zellhyperplasie bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die beobachteten neoplastischen Veränderungen sind bekannte hormonelle und zentral vermittelte Effekte bei der Ratte, die für den Menschen nicht relevant sind.
Studien bei säugenden Ratten haben gezeigt, dass Naloxegol in die Milch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (Ph.Eur) (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Crosscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (Ph.Eur) (E470b)
Propylgallat (Ph.Eur) (E310)
Tablettenüberzug
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 400 (E1521)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung
12,5 mg Filmtabletten
Packungsgrößen von 30 und 90 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.
Packungsgröße von 90 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca AB
SE-151 Södertälje
Schweden

8. Zulassungsnummer

EU/1/14/962/001-003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.