

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Moventig 12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Moventig 25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Moventig 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene naloxegol oxalato equivalente a 12,5 mg de naloxegol.

Moventig 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene naloxegol oxalato equivalente a 25 mg de naloxegol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Moventig 12,5 mg comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido oval, 10,5 x 5,5 mm, de color malva.

Moventig 25 mg comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido oval, 13 x 7 mm, de color malva.

Los comprimidos muestran la inscripción “nGL” en una cara y la dosis del comprimido en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Moventig está indicado en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes.

Para la definición de respuesta inadecuada a los laxantes, ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Moventig es de 25 mg una vez al día.

Cuando se inicia el tratamiento con naloxegol se recomienda que el paciente suspenda todos los tratamientos laxantes de mantenimiento que esté utilizando en ese momento hasta que se determine el efecto clínico de naloxegol.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

La dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave es de 12,5 mg. La administración de naloxegol debe suspenderse si aparecen efectos adversos que afecten a su tolerabilidad. La dosis puede aumentarse a 25 mg si el paciente tolera bien la dosis de 12,5 mg (ver sección 5.2). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). No se recomienda utilizarlo en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Inhibidores del CYP3A4

La dosis inicial para pacientes que reciben inhibidores moderados del CYP3A4 (como diltiazem o verapamilo) es de 12,5 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 25 mg si el paciente tolera bien la dosis de 12,5 mg (ver sección 4.5).

Los pacientes que reciben inhibidores débiles del CYP3A4 (como alprazolam, atorvastatina) no precisan ajuste de dosis (ver sección 4.5).

Pacientes con dolor oncológico

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con dolor oncológico (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de naloxegol en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar Moventig por la mañana, para comodidad del paciente, para evitar deposiciones durante la noche.

Moventig debe tomarse con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de la primera comida del día o 2 horas después de la primera comida del día.

Para los pacientes que no pueden tragar el comprimido entero, puede triturarse el comprimido de Moventig hasta convertirlo en un polvo y mezclarse con medio vaso de agua (120 ml), bebiendo la mezcla inmediatamente. Debe enjuagarse el vaso con medio vaso de agua adicional (120 ml) y beberse el contenido. La mezcla se puede administrar también a través de un tubo nasogástrico (CH8 o mayor). Es importante enjuagar la sonda nasogástrica con agua después de la administración de la mezcla.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad

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

Obstrucción gastrointestinal

Pacientes con sospecha o certeza de obstrucción gastrointestinal (GI) o pacientes con riesgo elevado de obstrucción recurrente por el riesgo potencial de perforación gastrointestinal (ver sección 4.4).

Enfermedades padecidas por pacientes con dolor oncológico

- Pacientes con cáncer subyacente que tengan un riesgo exacerbado de perforación GI, como:

- neoplasias malignas subyacentes del tracto gastrointestinal o del peritoneo
- cáncer de ovario recurrente o avanzado
- tratamiento con un inhibidor del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF).

Inhibidores potentes del CYP3A4

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como claritromicina, ketoconazol, itraconazol o telitromicina; inhibidores de la proteasa como ritonavir, indinavir o saquinavir; zumo de pomelo cuando se toma en grandes cantidades), ver sección 4.5.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedades con riesgo elevado de perforación gastrointestinal

Se han notificado casos raros de perforación gastrointestinal durante el uso post-comercialización de antagonistas de los receptores opioides de acción periférica en pacientes con enfermedad avanzada. Naloxegol debe utilizarse con precaución en pacientes con cualquier enfermedad que pudiera alterar la integridad de la pared del tubo digestivo (como úlcera péptica grave, enfermedad de Crohn, diverticulitis activa o recidivante, neoplasias malignas que infiltran el tubo digestivo o metástasis peritoneales). Se debe tener en cuenta la relación beneficio-riesgo global en cada paciente. Se recomienda a los pacientes que suspendan el tratamiento con naloxegol y que informen inmediatamente a su médico si desarrollan dolor abdominal inusualmente grave o persistente.

Alteraciones clínicamente importantes de la barrera hematoencefálica

Naloxegol es un antagonista de los receptores opioides de acción periférica con acceso limitado al sistema nervioso central (SNC). La integridad de la barrera hematoencefálica es importante para reducir al mínimo la captación de naloxegol en el SNC. En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con alteraciones clínicamente importantes de la barrera hematoencefálica (como neoplasias malignas primarias, metástasis en el SNC u otros procesos inflamatorios, esclerosis múltiple activa, enfermedad de Alzheimer avanzada, etc.), y pueden tener riesgo de penetración de naloxegol en el SNC. Naloxegol debe prescribirse con precaución a estos pacientes teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo individual y la posibilidad de efectos potenciales sobre el SNC, como síntomas de abstinencia a opioides y/o interferencias mediadas por analgésicos opioides. Si se tuviera evidencia de interferencias mediadas por analgésicos opioides o de síndrome de abstinencia a opioides, se indicará a los pacientes que suspendan Moventig y que contacten con su médico.

Uso concomitante de metadona

En los ensayos clínicos se observó que los pacientes que recibían metadona como tratamiento principal para el dolor desarrollaban reacciones adversas gastrointestinales (como dolor abdominal y diarrea), con más frecuencia que los pacientes que no utilizaban metadona. En pocos casos se observaron síntomas que sugerían abstinencia a opioides cuando se administraron 25 mg de naloxegol a pacientes que recibían metadona para el control del dolor. Esto fue observado en mayor proporción en pacientes que recibían metadona que en aquellos que no la recibían. Los pacientes que recibían metadona para el tratamiento de adicción a opioides no fueron incluidos en el programa de desarrollo clínico, y el uso de naloxegol en estos pacientes debe ser abordado con precaución.

Reacciones adversas gastrointestinales

En los ensayos clínicos realizados con la dosis de 25 mg se han notificado episodios de dolor abdominal intenso y diarrea, que típicamente aparecen poco después del inicio del tratamiento. La incidencia de retiradas por diarrea fue mayor en los pacientes que tomaban la dosis de 25 mg en comparación con placebo (0,7% con placebo frente al 3,1% con 25 mg de naloxegol), así como por dolor abdominal (0,2% frente al 2,9%, respectivamente). Los pacientes deben de ser advertidos de informar inmediatamente a su médico de síntomas graves, persistentes o que empeoran. Puede considerarse la reducción de la dosis a 12,5 mg en pacientes que presenten acontecimientos adversos gastrointestinales graves, dependiendo de la respuesta y de la tolerabilidad de cada paciente.

Síndrome de abstinencia a opioides

Se ha informado de casos de síndrome de abstinencia a opioides en el programa clínico de naloxegol (DSM-5). 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 típicamente entre unos minutos y varios días tras la administración de un antagonista opioide. Si se sospecha del síndrome de abstinencia a opioides el paciente debe suspender Moventig y ponerse en contacto con su médico.

Pacientes con enfermedades CV

Naloxegol no fue estudiado en el programa de ensayos clínicos en pacientes que habían tenido un antecedente reciente de infarto de miocardio en los últimos 6 meses, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, enfermedad cardiovascular (CV) manifiesta o pacientes con un intervalo QT \geq 500 mseg. Moventig se debe usar con precaución en estos pacientes. Un estudio del QTc llevado a cabo con naloxegol en voluntarios sanos no indicó ninguna prolongación en el intervalo QT.

Inductores del CYP3A4

No se recomienda naloxegol a pacientes que reciban inductores potentes del CYP3A4 (como carbamazepina, rifampicina, Hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Para información relacionada con el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4, ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5.

Insuficiencia renal

La dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave es de 12,5 mg. La administración de naloxegol se debe suspender si aparecen efectos adversos que afecten a su tolerabilidad. La dosis puede aumentarse a 25 mg si el paciente tolera bien la dosis de 12,5 mg (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática grave

No se ha estudiado naloxegol en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Dolor oncológico

Se dispone de una experiencia clínica limitada con el uso de naloxegol en pacientes con EIO y dolor oncológico. Por consiguiente, se debe prescribir naloxegol a estos pacientes con precaución (ver sección 4.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con inhibidores e inductores del CYP3A4

Interacción con inhibidores potentes del CYP3A4

En un estudio abierto, no aleatorizado, de secuencia fija, 3 periodos, 3 tratamientos, cruzado, para evaluar el efecto de dosis múltiples de ketoconazol sobre una dosis única farmacocinética de naloxegol, la administración de forma conjunta de ketoconazol y naloxegol dio como resultado un incremento de 12,9 veces en el AUC de naloxegol (IC al 90%: 11,3-14,6) y de 9,6 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ de naloxegol (IC al 90%: 8,1-11,3), en comparación a cuando naloxegol se administra solo. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.3). El zumo de pomelo está clasificado como inhibidor potente del CYP3A4 cuando se consume en grandes cantidades. No se dispone de información sobre el uso concomitante de naloxegol y zumo de pomelo. En general, se debe evitar el consumo concomitante de zumo de pomelo mientras se esté en tratamiento con naloxegol, y sólo se considerará tras consultar con el profesional sanitario (ver sección 4.3).

Interacción con inhibidores moderados del CYP3A4

En un estudio abierto, no aleatorizado, de secuencia fija, 3 periodos, 3 tratamientos, cruzado, para evaluar el efecto de dosis múltiples de diltiazem sobre una dosis única farmacocinética de naloxegol,

la administración de forma conjunta de diltiazem y naloxegol dio como resultado un incremento de 3,4 veces en el AUC (IC al 90%: 3,2-3,7) de naloxegol y de 2,9 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ de naloxegol (IC al 90%: 2,6-3,1), en comparación a cuando naloxegol se administra solo. Por tanto, se recomienda un ajuste de dosis de naloxegol cuando se administre junto con diltiazem y otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ver sección 4.2). La dosis inicial para los pacientes que reciben inhibidores moderados del CYP3A4 es de 12,5 mg una vez al día, y la dosis puede ser aumentada a 25 mg si los 12,5 mg son bien tolerados por el paciente (ver sección 4.2).

No se requiere ajuste de dosis para pacientes que reciben inhibidores débiles del CYP3A4.

Interacción con inductores potentes del CYP3A4

En un estudio abierto, no randomizado, de secuencia fija, 3 periodos, 3 tratamientos, dosis única, cruzado, para evaluar el efecto de dosis múltiples de rifampicina sobre una dosis única farmacocinética de naloxegol, la administración de forma conjunta de rifampicina y naloxegol dio como resultado una disminución de un 89% del AUC de naloxegol (IC al 90%: 88%-90%), y una disminución de un 76% en la $C_{m\acute{a}x}$ de naloxegol (IC al 90%: 69%-80%), en comparación a cuando naloxegol se administra solo. Por tanto, no se recomienda el uso de Moventig en pacientes que reciban inductores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.4).

Interacción con inhibidores de la P-gp

Se llevó a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado, 2 partes, cruzado, unicéntrico, para evaluar el efecto de quinidina en la farmacocinética de naloxegol y el efecto de la administración de forma conjunta de naloxegol y quinidina en la miosis inducida por morfina en voluntarios sanos. La administración conjunta de quinidina inhibidora de la P-gp dio como resultado un aumento de 1,4 veces en el AUC (IC al 90%: 1,3-1,5), y de 2,4 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ de naloxegol (IC al 90%: 2,2-2,8). La administración conjunta de naloxegol y quinidina no antagonizó el efecto de la miosis inducida por morfina, sugiriendo que la inhibición de la P-gp no cambia significativamente la capacidad de naloxegol para cruzar la barrera hematoencefálica a dosis terapéuticas.

Dado que los efectos de los inhibidores de la P-gp en la farmacocinética de naloxegol fueron pequeños en relación a los efectos de los inhibidores del CYP3A4, las recomendaciones posológicas de Moventig cuando se administra de forma concomitante con medicamentos que inhiban tanto a la P-gp como al CYP3A4, se deben basar en la capacidad de inhibición del CYP3A4 - potente, moderada o débil (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de naloxegol en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han demostrado efectos de toxicidad para la reproducción con exposiciones sistémicas varias veces por encima del nivel terapéutico de exposición (ver sección 5.3).

Existe una posibilidad teórica de provocar abstinencia a opioides en el feto con el uso de un antagonista de los receptores opioides en la madre que recibe de forma simultánea un opioide. Por consiguiente, no se recomienda utilizar naloxegol durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si naloxegol se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en ratas han demostrado que naloxegol se excreta en la leche (ver sección 5.3).

A dosis terapéuticas, la mayoría de los opioides (como morfina, meperidina y metadona), se excretan en cantidades mínimas en la leche materna. Existe una posibilidad teórica de que naloxegol pudiera

provocar abstinencia a opioides en un neonato alimentado al pecho cuya madre esté tomando un agonista de los receptores opioides. Por consiguiente, no se recomienda su uso en madres lactantes.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de naloxegol en la fertilidad humana. Se ha demostrado que naloxegol no tiene ningún efecto sobre la fertilidad de ratas de ambos sexos a dosis orales de hasta 1.000 mg/kg/día (más de 1.000 veces la exposición terapéutica humana (AUC) a la dosis humana recomendada de 25 mg/día).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los datos agrupados procedentes de los ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con naloxegol ($\geq 5\%$) son: dolor abdominal, diarrea, náuseas, cefalea y meteorismo. La mayoría de las reacciones adversas gastrointestinales se clasificaron de leves a moderadas, aparecieron al inicio del tratamiento y se resolvieron con la continuación del mismo. Fueron informadas frecuentemente con un componente de calambres molestos.

Tabla del riesgo de reacciones adversas

Las reacciones adversas se ordenan conforme a la frecuencia y la Clasificación de Órganos del Sistema. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas según el Sistema de Clasificación de Órganos (SCO) y por frecuencia

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Nasofaringitis		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	Síndrome de abstinencia a opioides	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dolor abdominal ^a , diarrea	Meteorismo, náuseas, vómitos		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Hiperhidrosis		

Nota: la selección de Reacciones adversas y sus frecuencias se basa en la dosis de 25 mg

^a Refleja los términos preferidos del MedDRA de: “dolor abdominal”, “dolor en la parte superior del abdomen”, “dolor en la parte inferior del abdomen” y “dolor gastrointestinal”.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de abstinencia a opioides

A dosis terapéuticas, naloxegol tiene una absorción mínima a través de la barrera hematoencefálica. No obstante, en algunos pacientes se ha informado de una constelación de síntomas, que se asemeja al síndrome de abstinencia central a opioides. La mayoría de estos informes se observaron poco después de la administración inicial con el medicamento y fueron de intensidad leve o moderada.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se administraron dosis de naloxegol de hasta 1.000 mg a voluntarios sanos. Se observó un efecto potencial sobre el SNC (reversión de la miosis inducida por opioides, medida mediante pupilometría), en un voluntario del grupo de 250 mg y en un voluntario del grupo de 1.000 mg. En un estudio clínico de pacientes con EIO, la administración diaria de 50 mg se asoció a una incidencia elevada de efectos digestivos intolerables (fundamentalmente dolor abdominal).

No se conoce ningún antídoto de naloxegol, y en un ensayo clínico de pacientes con insuficiencia renal se comprobó que la diálisis era un método de eliminación ineficaz.

Si un paciente tratado con opioides recibe una sobredosis de naloxegol, se debe someter a vigilancia estricta para detectar los posibles síntomas de abstinencia a opioides o la reversión del efecto analgésico central. En los casos de sobredosis conocida o sospechada de naloxegol se debe iniciar tratamiento sintomático y vigilancia de las funciones vitales.

Población pediátrica

No se ha estudiado el uso de naloxegol en la población pediátrica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes contra el estreñimiento, antagonistas del receptor opioide periférico, código ATC: A06AH03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Naloxegol es un derivado PEGilado del antagonista del receptor opioide mu naloxona. La PEGilación reduce la permeabilidad pasiva de naloxegol y también transforma al compuesto en un sustrato del transportador de la glicoproteína P. Debido a esta menor permeabilidad y al elevado flujo de salida de naloxegol a través de la barrera hematoencefálica, relacionado con sus propiedades como sustrato de la gp-P, la penetración de naloxegol en el SNC es mínima.

En los estudios *in vitro* se ha demostrado que naloxegol es un antagonista neutro completo del receptor opioide mu. Naloxegol se une a los receptores opioides mu del tracto gastrointestinal y actúa sobre las causas subyacentes del EIO (reducción de la motilidad gastrointestinal, hipertonicidad y aumento de la absorción de líquido debidas al tratamiento prolongado con opioides).

Naloxegol es un antagonista que actúa sobre los receptores opioides periféricos del tracto gastrointestinal, reduciendo los efectos de los opioides sobre el estreñimiento sin influir en los efectos analgésicos mediados por los opioides en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de naloxegol se ha establecido en dos estudios replicados doble ciego controlados con placebo realizados en pacientes con EIO y dolor no oncológico (Kodiac 4 y Kodiac 5). Se eligió a pacientes que tomaban como mínimo 30 unidades equivalentes de morfina (uem) de opioides al día durante un periodo mínimo de 4 semanas antes de su inclusión y EIO notificada por los propios pacientes. La EIO se confirmó durante un período de preinclusión de dos

semanas y se definió como un promedio de < 3 deposiciones espontáneas (DE) a la semana con síntomas de estreñimiento asociados al menos al 25 % de las deposiciones. Se prohibió a los pacientes que tomaran laxantes salvo bisacodilo como laxante de rescate si no habían tenido ninguna deposición durante 72 horas. La DE se definió como una deposición que se produce sin laxante de rescate durante las últimas 24 horas. No se estudió a los pacientes con una puntuación media de dolor (escala de valoración numérica, EVN) igual o mayor de 7 debido al riesgo de confundir el resultado de eficacia con un resultado de dolor no controlado. Se excluyó de los estudios a los pacientes que tuvieran un valor de QTcF >500 mseg en el momento de la selección, antecedentes recientes de infarto de miocardio en los 6 meses previos a la aleatorización, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o cualquier otra enfermedad CV manifiesta. No se observaron cambios clínicamente significativos en los intervalos HR, RR, QT, PR o QRS o en la morfología de la onda T, según la definición de la Guía ICH E14, en un minucioso estudio de QT/QTc. Además, no se detectaron problemas de seguridad y tolerabilidad en el estudio hasta la dosis más alta administrada (150 mg). De acuerdo con la Guía ICH E14, esto se considera un estudio minucioso definitivamente negativo de QT/QTc. Se excluyó de los estudios en fase III (Kodiac 4 y 5) a los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh). Por consiguiente, no se ha estudiado naloxegol en pacientes con EIO con insuficiencia hepática moderada o grave. Ambos estudios disponían de la potencia y la estratificación adecuada para que al menos el 50% de los pacientes aleatorizados a cada grupo de tratamiento cumplieran los criterios basales para ser calificados como pacientes con una respuesta inadecuada a los laxantes (RIL).

Definición de respuesta inadecuada a los laxantes

Para considerar que el paciente tenía una RIL era necesario que en las dos semanas previas a la primera visita del estudio hubiera notificado síntomas simultáneos de EIO como mínimo de intensidad moderada mientras recibía al menos una clase de laxantes durante un período mínimo de cuatro días en el período previo al estudio.

Eficacia en la población de pacientes evaluada en este RCP

Respuesta de más de 12 semanas en el grupo RIL

La eficacia y la durabilidad del efecto se midieron en el criterio de valoración principal como la respuesta a naloxegol durante el período de tratamiento de 12 semanas, definida por ≥ 3 DE a la semana y una variación de ≥ 1 DE a la semana con respecto a la situación basal durante al menos 9 de las 12 semanas del estudio y 3 de las 4 últimas semanas. El primero de los tres criterios de valoración secundarios protegidos por multiplicidad fue la tasa de respuesta a las 12 semanas en el subgrupo con RIL.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la dosis de 25 mg y el placebo en la tasa de respuesta del subgrupo con RIL en los estudios Kodiac 4 ($p=0,002$) y Kodiac 5 ($p=0,014$). Aplicando un procedimiento de evaluación de la multiplicidad, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento de 12,5 mg y el placebo en el subgrupo con RIL en el estudio Kodiac 4 ($p=0,028$) pero no en el Kodiac 5 ($p=0,074$). En el estudio Kodiac 4, las tasas de respuesta en los subgrupos con RIL de los grupos que recibieron placebo, 12,5 mg y 25 mg, fueron del 28,8%, 42,6% y 48,7%, mientras que en el estudio Kodiac 5 las tasas de respuesta correspondientes fueron del 31,4, 42,4% y 46,8%. En los datos agrupados de los estudios Kodiac 4 y Kodiac 5, las tasas de respuesta en el subgrupo con RIL fueron del 30,1% con placebo, del 42,5% con la dosis de 12,5 mg y del 47,7% con la dosis de 25 mg, con un riesgo relativo (IC 95%) para el efecto del tratamiento frente al placebo de 1,410 (1,106, 1,797) y de 1,584 (1,253, 2,001) para los grupos tratados con 12,5 mg y 25 mg, respectivamente

Respuesta de más de 12 semanas en pacientes con una respuesta inadecuada al menos a dos clases de laxante

Se evaluó la respuesta a naloxegol durante 12 semanas en el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a dos clases de laxantes como mínimo, lo que corresponde aproximadamente al 20% de los pacientes aleatorizados. En el análisis agrupado de los estudios Kodiac 4 y Kodiac 5 (90, 88 y 99 pacientes en los grupos de placebo, 12,5 mg y 25 mg, respectivamente), se observaron mayores tasas de respuesta en esta población en el grupo tratado con 25 mg comparado con placebo ($p=0,040$). Las tasas de respuesta en esta población fueron del 30,0% (placebo), 44,3% (12,5 mg) y 44,4% (25 mg).

Tiempo hasta la primera deposición espontánea

El tiempo transcurrido hasta la primera DE en el subgrupo con RIL después de tomar la primera dosis fue menor con la dosis de 25 mg que con placebo en los estudios Kodiak 4 ($p<0,001$) y Kodiak 5 ($p=0,002$). En el subgrupo con RIL también se demostró que el tiempo transcurrido hasta la primera DE después de recibir 12,5 mg fue menor que con placebo en los estudios Kodiak 4 ($p=0,002$) y Kodiak 5 ($p>0,001$). En el estudio Kodiak 4, la mediana de tiempo hasta la primera DE después de administrar placebo, 12,5 mg y 25 mg fue de 43,4, 20,6 y 5,4 horas, respectivamente. En el estudio Kodiak 5, los tiempos correspondientes hasta la primera DE fueron de 38,2, 12,8 y 18,1 horas, respectivamente.

Número medio de días por semana con al menos una DE

Se observó un incremento en el número medio de días a la semana con al menos una DE en el subgrupo con RIL para la dosis de 25 mg en los estudios Kodiak 4 y Kodiak 5 ($p<0,001$ en ambos estudios), así como para la dosis de 12,5 mg ($p=0,006$ en ambos estudios).

Mejoría de los síntomas de EIO

En el subgrupo con RIL, la dosis de 25 mg mejoró el esfuerzo rectal (Kodiak 4 $p=0,043$, Kodiak 5 $p<0,001$). En el subgrupo con RIL, la consistencia de las heces (medida mediante la escala de heces de Bristol) mejoró en el estudio Kodiak 5 frente a placebo ($p<0,001$), no así en el estudio Kodiak 4 ($p=0,156$). En el subgrupo con RIL, la dosis de 25 mg aumentó el número medio de días a la semana con al menos una deposición espontánea completa (DEC) en comparación con placebo en ambos estudios (Kodiak 4 $p=0,002$, Kodiak 5 $p<0,001$).

Criterio de valoración de la respuesta sintomática

El paciente con “respuesta sintomática” se definió como aquel que cumplía los criterios de respuesta a las 12 semanas y que mostraba mejoría en síntomas preespecificados de EIO sin deterioro de los síntomas. En el subgrupo con RIL, la dosis de 25 mg aumentó la tasa de pacientes con respuesta sintomática en ambos estudios en comparación con placebo (Kodiak 4 $p=0,001$, Kodiak 5 $p=0,005$). En el subgrupo con RIL, las tasas de pacientes con respuesta sintomática en el estudio Kodiak 4 fueron del 24,6%, 36,5% y 45,3% en los grupos con placebo, 12,5 mg y 25 mg, y las tasas correspondientes en el estudio Kodiak 5 fueron del 25,6%, 33,6% y 42,7%.

Cuestionario de evaluación de los síntomas de estreñimiento cumplimentado por el paciente (PAC-SYM)

En el subgrupo con RIL, la dosis de 25 mg de naloxegol logró una mejoría superior (variación con respecto a la situación basal) de la puntuación total de la evaluación de los síntomas de estreñimiento realizada por el paciente (PAC-SYM) en comparación con placebo en ambos estudios a las 12 semanas (Kodiak 4 $p=0,023$, Kodiak 5 $p=0,002$). En el subgrupo con RIL, la dosis de 12,5 mg también logró mayor mejora de la puntuación total del PAC-SYM en la semana 12 en comparación con placebo en ambos estudios ($p=0,020$ y $p=0,001$ respectivamente). En comparación con placebo, la dosis de 25 mg de naloxegol también logró más mejoría (variación con respecto a la situación basal) en las puntuaciones del dominio rectal del PAC-SYM en la semana 12 en ambos estudios ($p=0,004$ y $p<0,001$, Kodiak 4 y 5, respectivamente) y en las puntuaciones del dominio fecal en los estudios Kodiak 4 ($p=0,031$) y Kodiak 5 ($p<0,001$). No se observó ninguna influencia relevante sobre los síntomas abdominales en ninguno de los estudios ($p=0,256$ y $p=0,916$, Kodiak 4 y 5, respectivamente).

Posibilidad de interferencia mediada con analgesia opioide

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre naloxegol 12,5 mg, 25 mg y placebo en las puntuaciones de intensidad media del dolor, dosis diaria de opioides y abstinencia a opioides durante el estudio de 12 semanas.

En los estudios de 12 semanas (Kodiak 4 y 5), la frecuencia de efectos adversos de dolor de espalda fue del 4,3% para naloxegol 25 mg, frente al 2,0% para placebo, y la frecuencia de efectos adversos de dolor en las extremidades fue del 2,2% para naloxegol 25 mg, frente al 0,7% para placebo. En un estudio de seguridad a largo plazo (Kodiak 8), la frecuencia de informes de efectos adversos de dolor de espalda fue del 8,9% para naloxegol 25 mg frente al 8,8% para el tratamiento habitual. Para dolor

en las extremidades, la tasa para naloxegol 25 mg fue del 3,5% frente al 3,3% para el tratamiento habitual.

Seguridad y tolerabilidad durante un período ampliado de 12 semanas

El estudio Kodiak 7 fue una extensión de seguridad de 12 semanas que permitió a los pacientes del estudio Kodiak 4 continuar recibiendo el mismo tratamiento enmascarado que se les había administrado en el estudio Kodiak 4 durante 12 semanas más (placebo, naloxegol 12,5 mg o 25 mg cada día). El objetivo principal fue comparar la seguridad y la tolerabilidad entre estos tres grupos de tratamiento durante un período adicional de 12 semanas (además de las observadas en el estudio Kodiak 4), utilizando estadística descriptiva. En este estudio, el uso de naloxegol en dosis de 12,5 mg y 25 mg fue seguro y bien tolerado en términos generales en comparación con placebo en el tratamiento de pacientes con EIO con dolor no oncológico.

En los pacientes de todos los grupos de tratamiento que continuaron en el estudio Kodiak 7, incluido el de placebo, se mantuvieron las mejorías logradas en los dominios de los cuestionarios PAC-SYM observadas en el estudio Kodiak 4.

Seguridad y tolerabilidad a largo plazo

El estudio Kodiak 8 fue un estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, con grupos paralelos, de 52 semanas de duración, para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de naloxegol frente al tratamiento habitual en el tratamiento del EIO en pacientes con dolor no oncológico. El objetivo principal fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de naloxegol 25 mg y compararla con la del tratamiento habitual utilizando estadística descriptiva.

Se aleatorizó a los pacientes elegibles en una proporción 2:1 para recibir naloxegol 25 mg al día (todos los días) o el tratamiento habitual para el EIO durante 52 semanas. Los pacientes asignados al tratamiento habitual recibieron un tratamiento laxante para el EIO establecido por el investigador de acuerdo con el mejor criterio clínico, excluidos los antagonistas de los receptores opioides mu periférico.

De los 844 pacientes aleatorizados, el 61,1% finalizó el estudio (la finalización se definió como la asistencia a la visita de seguimiento programada dos semanas después del período de tratamiento de 52 semanas). En conjunto, 393 y 317 pacientes alcanzaron una exposición de al menos 6 y 12 meses a naloxegol 25 mg, respectivamente, en este estudio, cumpliendo los requisitos de exposición especificados.

La exposición prolongada a naloxegol 25 mg, durante un período de hasta 52 semanas, fue segura y bien tolerada en términos generales en el tratamiento de pacientes con EIO con dolor no oncológico. Durante el período de tratamiento de 52 semanas no se observaron diferencias importantes inesperadas en los resultados de seguridad y tolerabilidad entre el grupo tratado con naloxegol 25 mg y el grupo que recibió el tratamiento habitual.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Moventig en niños y adolescentes de 6 meses a 18 años de edad 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

Después de su administración oral, naloxegol se absorbe rápidamente y alcanza su concentración máxima (C_{máx}) en menos de 2 horas. En la mayoría de los pacientes se observa un segundo pico de concentración plasmática de naloxegol aproximadamente 0,4 a 3 horas después del primer pico. La recirculación enterohepática puede explicar este fenómeno porque se ha observado una excreción biliar abundante en la rata.

Efectos de los alimentos: Una comida con un contenido graso abundante aumenta la magnitud y la velocidad de absorción de naloxegol. La $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC) aumentaron aproximadamente un 30% y un 45%, respectivamente.

Naloxegol como comprimidos triturados mezclados con agua, administrados por vía oral o administrados a través de una sonda nasogástrica en el estómago, es bioequivalente al comprimido entero, con un $t_{m\acute{a}x}$ medio de 0,75 y 1,50 horas (rango de 0,23 a 5,02 horas) para el comprimido triturado administrado por vía oral y para el comprimido triturado administrado a través de sonda nasogástrica, respectivamente.

Distribución

El volumen medio aparente de distribución durante la fase terminal (V_z/F) en voluntarios sanos osciló entre 968 y 2.140 litros en los distintos grupos posológicos y estudios. Los resultados de un estudio de QWBA (autorradiografía cuantitativa de cuerpo entero), realizado en ratas, y la ausencia de antagonismo de los efectos opioides sobre el SNC en seres humanos a dosis de naloxegol menores de 250 mg, indican que la distribución de naloxegol en el SNC es mínima. La unión a proteínas plasmáticas de naloxegol en seres humanos fue escasa y la fracción libre osciló entre el 80% y el 100%.

Biotransformación

En un estudio de equilibrio másico realizado en seres humanos se identificaron un total de 6 metabolitos en plasma, orina y heces. Estos metabolitos representaron más del 32% de la dosis administrada y se formaron mediante N-desalquilación, O-desmetilación, oxidación y pérdida parcial de la cadena pegilada. Ninguno de los metabolitos estaba presente en > 10% de las concentraciones plasmáticas del fármaco original o del material originado a partir del total de fármaco original y del metabolito.

Eliminación

Después de la administración oral de naloxegol radiomarcado se recuperó el 68% y el 16% de la dosis total administrada en heces y orina, respectivamente. Naloxegol original eliminado en la orina representó menos del 6% de la dosis total administrada. Por tanto, la excreción renal es una vía menor de aclaramiento de naloxegol. En estudios de farmacología clínica, la semivida de naloxegol a dosis terapéuticas osciló entre 6 y 11 horas.

Linealidad/No linealidad

En el intervalo posológico evaluado, la concentración plasmática máxima y el AUC aumentaron de forma proporcional o aproximadamente proporcional a la dosis.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

La edad ejerce un pequeño efecto en la farmacocinética de naloxegol (aumenta el AUC aproximadamente un 0,7% por cada año de incremento de la edad). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes mayores de 65 años están representados en los estudios de fase III. En los estudios clínicos de naloxegol no se incluyó a un número suficiente de pacientes de 75 años o mayores para determinar si respondían de forma diferente a la de los voluntarios más jóvenes aunque, teniendo en cuenta el mecanismo de acción del principio activo, no hay ninguna razón teórica que justifique un ajuste de la dosis en este grupo de edad. Puede consultar las recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave en la sección 4.2. El sexo no ejerce ningún efecto en la farmacocinética de naloxegol.

Raza

La raza ejerce un efecto escaso en la farmacocinética de naloxegol (reduce el AUC de naloxegol aproximadamente un 20% cuando se comparan otros grupos étnicos con la raza caucásica) y, por consiguiente, no requiere ningún ajuste de la dosis.

Peso corporal

Se observó que la exposición a naloxegol aumenta cuando se incrementa el peso, aunque las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente relevantes.

Insuficiencia renal

Dado que la excreción renal es una ruta menor de la eliminación de naloxegol, con independencia de la gravedad (es decir, insuficiencia renal moderada, grave o en fase terminal), el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de naloxegol fue mínimo en la mayoría de los sujetos. No obstante, en 2 de 8 pacientes (pertenecientes a grupos con insuficiencia renal moderada o grave, pero no con nefropatía terminal), se observaron incrementos de hasta 10 veces en la exposición a naloxegol. En estos pacientes la insuficiencia renal puede afectar negativamente a otras vías de eliminación (metabolismo hepático o intestinal del fármaco, etc.), provocando una exposición mayor. La dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave es de 12,5 mg. La administración de naloxegol debe suspenderse si aparecen efectos adversos que afecten a su tolerabilidad. La dosis puede aumentarse hasta 25 mg si el paciente tolera bien la dosis de 12,5 mg (ver sección 4.2). La exposición a naloxegol en pacientes con nefropatía terminal (NT) sometidos a hemodiálisis fue similar a la observada en voluntarios sanos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

Se observó una disminución menor del 20% en el AUC y una reducción del 10% en la C_{max} en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (clases A y B de Child-Pugh). No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de naloxegol. No se recomienda utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de naloxegol en la población pediátrica.

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 y fertilidad.

Los estudios de desarrollo embrionario se realizaron en ratas y conejos. Se observó un aumento de la incidencia de la variante esquelética "centro vertebral bipartito" potencialmente relacionada con el tratamiento y un único feto con anorquismo con la dosis más alta evaluada en el estudio de desarrollo embrionario realizado con ratas. Se identificó una malformación esquelética posiblemente relacionada con el tratamiento (arcos fusionados) con la dosis más alta evaluada en el estudio de desarrollo fetal realizado con conejos en ausencia de toxicidad materna. En un estudio diferente de desarrollo pre y posnatal realizado en ratas, el peso corporal fue menor en las crías macho tras la administración materna de altas dosis. Todos estos efectos fueron observados solo con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Los estudios de carcinogenicidad de naloxegol se han realizado en ratas y ratones. En ratas macho se observó un aumento, relacionado con la dosis, de adenomas de células de Leydig y de hiperplasia de células intersticiales a dosis de exposición consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos. Los cambios neoplásicos observados son efectos hormonales y mediados centralmente bien conocidos en la rata, los cuales no son relevantes para los seres humanos.

Los estudios realizados en ratas lactantes han demostrado que naloxegol se excreta en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos
manitol (E421)

celulosa microcristalina (E460)
croscarmelosa sódica (E468)
estearato de magnesio (E470b)
propilgalato (E310)

Recubrimiento del comprimido

hipromelosa (E464)
dióxido de titanio (E171)
macrogol (E1521)
óxido de hierro rojo (E172)
óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio.

Comprimidos de 12,5 mg recubiertos con película

Envases de 30 y 90 comprimidos recubiertos con película en blisters no perforados.
Envase de 90 x 1 comprimidos recubiertos con película en blisters unidos perforados.

Comprimidos de 25 mg recubiertos con película

Envases de 10, 30 y 90 comprimidos recubiertos con película en blisters no perforados.
Envase de 90 x 1 comprimidos recubiertos con película en blisters unidos perforados.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels, TD1 1QH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/962/001
EU/1/14/962/002
EU/1/14/962/003
EU/1/14/962/004

EU/1/14/962/005
EU/1/14/962/006
EU/1/14/962/007

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

Fecha de la primera autorización: 08 de Diciembre de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

30/09/2016

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

