

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Moventig 12,5 mg compresse rivestite con film
Moventig 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Moventig 12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene naloxegol ossalato equivalente a 12,5 mg di naloxegol.

Moventig 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene naloxegol ossalato equivalente a 25 mg di naloxegol.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Moventig 12,5 mg compressa rivestita con film (compressa).

Compressa ovale, 10,5 × 5,5 mm, color malva.

Moventig 25 mg compressa rivestita con film (compressa).

Compressa ovale, 13 × 7 mm, color malva.

Sulle compresse è inciso "nGL" su un lato e il dosaggio della compressa sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Moventig è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da stipsi indotta da oppioidi (OIC) con una inadeguata risposta al/ai lassativo/i.

Per la definizione di inadeguata risposta al/ai lassativo/i, vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Moventig è 25 mg una volta al giorno.

Moventig può essere usato con o senza lassativi. Il trattamento con Moventig deve essere sospeso quando viene interrotta la terapia sistemica con oppioidi.

Popolazioni speciali

Anziani

Non si raccomanda alcuna modifica della dose sulla base dell'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

La dose iniziale per i pazienti con insufficienza renale di entità moderata o grave è 12,5 mg. In caso di comparsa di effetti collaterali che influiscono sulla tollerabilità del prodotto, il trattamento con naloxegol deve essere interrotto. La dose può essere aumentata a 25 mg se 12,5 mg sono ben tollerati dal paziente (vedere paragrafo 5.2).

Nessuna modifica della dose è richiesta per i pazienti con lieve compromissione renale.

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, da lieve a moderata, non è richiesta alcuna modifica della dose.

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2). L'uso in pazienti con compromissione epatica grave non è raccomandato.

Inibitori del CYP3A4

La dose iniziale per i pazienti che assumono inibitori moderati del CYP3A4 (es. diltiazem, verapamil) è di 12,5 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 25 mg, se 12,5 mg sono ben tollerati dal paziente (vedere paragrafo 4.5).

Non è necessaria alcuna modifica della dose per i pazienti che assumono inibitori deboli del CYP3A4 (es. alprazolam, atorvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con dolore di origine oncologica

Per i pazienti con dolore di origine oncologica, non è richiesta alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di naloxegol nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale

Si raccomanda di assumere Moventig al mattino, per comodità dei pazienti, al fine di evitare evacuazioni durante la notte.

Moventig deve essere assunto a stomaco vuoto almeno 30 minuti prima o 2 ore dopo il primo pasto del giorno.

Per i pazienti che non sono in grado di ingoiare la compressa intera, la compressa può essere frantumata e ridotta in polvere, mescolata in mezzo bicchiere d'acqua (120 mL) e bevuta immediatamente. Il bicchiere deve essere risciacquato con un ulteriore mezzo bicchiere d'acqua (120 mL) e il contenuto bevuto. Per ulteriori informazioni riguardanti la somministrazione attraverso un sondino nasogastrico, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque altro antagonista oppioide.

Ostruzione gastrointestinale

Pazienti con ostruzione gastrointestinale (GI) nota o sospetta o in pazienti con aumentato rischio di ostruzione recidivante, data la possibilità di perforazione GI (vedere paragrafo 4.4).

Condizioni in pazienti con dolore oncologico

- Pazienti con un tumore maligno sottostante che sono ad aumentato rischio di perforazione GI, ad esempio i soggetti:
 - con tumori maligni sottostanti del tratto GI o del peritoneo
 - con carcinoma ovarico ricorrente o avanzato
 - in trattamento con inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF).

Forti inibitori del CYP3A4

Uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 (es., claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo o telitromicina; inibitori della proteasi come ritonavir, indinavir o saquinavir; succo di pompelmo quando consumato in grandi quantità), vedere paragrafo 4.5.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Condizioni di potenziale aumento del rischio di perforazione gastrointestinale

Successivamente all'immissione in commercio, sono stati riportati casi di perforazione gastrointestinale (GI), inclusi casi ad esito fatale, quando naloxegol è stato utilizzato in pazienti che presentavano un maggiore rischio di perforazione GI. Naloxegol non deve essere utilizzato nei pazienti con accertata o sospetta ostruzione GI, nei pazienti a più elevato rischio di ostruzione ricorrente o nei pazienti con patologia oncologica di base che presentano un maggiore rischio di perforazione GI (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda di impiegare naloxegol con cautela nei soggetti affetti da qualsiasi patologia che potrebbe determinare la compromissione dell'integrità della parete del tratto GI (es., malattia peptica ulcerosa grave, morbo di Crohn, diverticolite attiva o recidivante, tumori maligni infiltranti del tratto GI o metastasi peritoneali). Per ogni paziente deve essere tenuto in considerazione il profilo generale di beneficio/rischio. Si deve consigliare ai pazienti di interrompere la terapia con naloxegol e informare immediatamente il loro medico se manifestano dolori addominali insolitamente forti o persistenti.

Rotture della barriera ematoencefalica, clinicamente rilevanti

Naloxegol è un antagonista periferico dei recettori oppioidi- μ , con limitato accesso al sistema nervoso centrale (SNC). L'integrità della barriera ematoencefalica è importante per ridurre al minimo la captazione di naloxegol nel SNC.

I pazienti con rotture clinicamente importanti della barriera ematoencefalica (es., tumori maligni primari del cervello, metastasi al SNC o altre condizioni infiammatorie, sclerosi multipla attiva, morbo di Alzheimer in stadio avanzato, ecc.) non sono stati inclusi negli studi clinici e possono presentare il rischio che naloxegol penetri nel SNC. Naloxegol deve essere prescritto con cautela in tali pazienti tenendo conto del rapporto beneficio-rischio del singolo paziente e della potenziale comparsa di effetti sul SNC, fra cui sintomi di astinenza da oppioidi e/o interferenza con analgesia oppioide-mediata.

In caso di evidenze di interferenza con analgesia oppioide-mediata o della sindrome da astinenza da oppioidi, i pazienti devono interrompere il trattamento con Moventig e contattare il loro medico.

Uso concomitante di metadone

Nell'ambito di studi clinici è stato osservato che i pazienti che assumono metadone come principale terapia per il dolore evidenziano una frequenza più elevata di reazioni avverse GI (fra cui dolori addominali e diarrea), rispetto ai soggetti non trattati con metadone.

In alcuni casi, sono stati osservati sintomi indicativi di astinenza da oppioidi associati alla somministrazione di 25 mg di naloxegol nei pazienti che assumono metadone per il dolore. Questo è stato osservato in una proporzione maggiore di pazienti che assumono metadone rispetto a quelli che non assumono metadone.

I pazienti che assumono metadone per il trattamento della dipendenza da oppioidi non sono stati inclusi nel programma di sviluppo clinico e il trattamento con naloxegol in questi pazienti deve essere effettuato con cautela.

Reazioni avverse gastrointestinali

Nell'ambito di studi clinici sono stati segnalati casi di forti dolori addominali e diarrea associati all'impiego di una dose pari a 25 mg, che si sono tipicamente manifestati poco tempo dopo l'inizio del trattamento.

È stata riscontrata un'incidenza più alta di interruzioni del trattamento nei pazienti trattati con una dose di 25 mg, rispetto al placebo, a causa di diarrea (0,7% per il placebo versus 3,1% per 25 mg di naloxegol) e dolori addominali (rispettivamente, 0,2% versus 2,9%). I pazienti devono essere avvisati di segnalare prontamente al medico sintomi gravi, persistenti o peggioranti.

Nei pazienti che manifestano gravi eventi avversi a livello GI, sulla base della risposta e della tollerabilità dei singoli soggetti, si può prendere in considerazione l'eventualità di ridurre la dose a 12,5 mg.

Sindrome di astinenza da oppioidi

Nel programma clinico di naloxegol (DSM-5), sono stati segnalati casi di sindrome di astinenza da oppioidi.

La sindrome di astinenza da oppioidi è un insieme di tre o più dei seguenti segni o sintomi: umore disforico, nausea o vomito, dolori muscolari, lacrimazione o rinorrea, dilatazione pupillare o piloerezione o sudorazione, diarrea, sbadigli, febbre o insonnia. Tipicamente, la sindrome di astinenza da oppioidi si sviluppa da pochi minuti a diversi giorni dopo la somministrazione di un antagonista degli oppioidi.

Se si sospetta la sindrome di astinenza da oppioidi il paziente deve interrompere Moventig e contattare il proprio medico.

Pazienti con condizioni cardiovascolari

Negli studi clinici interventistici di naloxegol, non sono stati studiati pazienti con una storia recente di infarto miocardico negli ultimi 6 mesi, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, malattia cardiovascolare conclamata o pazienti con un intervallo QT \geq 500 msec (vedere paragrafo 5.1). Moventig deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Uno studio QTc eseguito con naloxegol in volontari sani non ha indicato alcun prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1).

Induttori del CYP3A4

Naloxegol non è raccomandato nei pazienti che assumono forti induttori del CYP3A4 (es., carbamazepina, rifampicina, Erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A4

Per informazioni riguardanti l'uso concomitante di inibitori del CYP3A4, vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5.

Compromissione della funzionalità renale

La dose iniziale per i pazienti con insufficienza renale, di entità moderata o grave è 12,5 mg. In caso di comparsa di effetti collaterali che influiscono sulla tollerabilità del prodotto, il trattamento con naloxegol deve essere interrotto. La dose può essere aumentata a 25 mg, se 12,5 mg sono ben tollerati dal paziente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Grave compromissione epatica

Naloxegol non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica. In tali pazienti, l'uso di naloxegol non è raccomandato.

Moventig contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 12,5 mg/25 mg compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazione con inibitori e induttori del CYP3A4

Interazione con forti inibitori del CYP3A4

In uno studio "crossover", in aperto, non randomizzato, a sequenza fissa di 3 periodi e 3 trattamenti per valutare l'effetto di dosi multiple di ketoconazolo sulla dose singola PK di naloxegol, la co-somministrazione di ketoconazolo e naloxegol ha portato ad un aumento di 12,9 volte (90% CI: 11,3-14,6) dell'AUC di naloxegol e ad un aumento di 9,6 volte della C_{max} di naloxegol (90% CI: 8,1-11,3), rispetto a quando naloxegol era somministrato da solo. Pertanto, l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il succo di pompelmo è stato classificato come un potente inibitore del CYP3A4 quando consumato in grandi quantità. Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di naloxegol e succo di pompelmo. In genere, il consumo concomitante di succo di pompelmo durante il trattamento con naloxegol deve essere evitato e deve essere preso in considerazione soltanto dopo aver consultato un operatore sanitario (vedere paragrafo 4.3).

Interazione con inibitori moderati del CYP3A4

In uno studio crossover in aperto, non randomizzato, a sequenza fissa di 3 periodi e 3 trattamenti per valutare l'effetto di dosi multiple di diltiazem sulla PK di una dose singola di naloxegol, la co-somministrazione di diltiazem e naloxegol ha portato ad un aumento di 3,4 volte (90% CI: 3,2-3,7) dell'AUC di naloxegol e ad un aumento di 2,9 volte della C_{max} di naloxegol (90% CI: 2,6-3,1), rispetto a quando naloxegol era somministrato da solo.

Pertanto, è raccomandata una modifica della dose di naloxegol quando co-somministrato con diltiazem e altri inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2). La dose iniziale per i pazienti che assumono inibitori moderati del CYP3A4 è 12,5 mg una volta al giorno e può essere aumentata a 25 mg se 12,5 mg sono ben tollerati dal paziente (vedere paragrafo 4.2).

Nessuna modifica della dose è richiesta per i pazienti che assumono inibitori deboli del CYP3A4.

Interazione con forti induttori del CYP3A4

In uno studio crossover in aperto, non randomizzato, a sequenza fissa di 3 periodi e 3 trattamenti a dose singola per valutare l'effetto di dosi multiple di rifampicina sulla PK di una dose singola di naloxegol, la co-somministrazione di rifampicina e naloxegol ha portato ad una riduzione dell'89% (90% CI: 88%-90%) dell'AUC di naloxegol e ad una riduzione del 76% nella C_{max} di naloxegol (90% CI: 69%-80%), rispetto a quando naloxegol era somministrato da solo. Pertanto Moventig non è raccomandato nei pazienti che stanno assumendo forti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4).

Interazione con inibitori della P-gp

In volontari sani, è stato condotto un singolo studio monocentrico, in doppio cieco, randomizzato, in 2 fasi, crossover, per valutare l'effetto della chinidina sulla farmacocinetica di naloxegol e l'effetto della co-somministrazione di naloxegol e chinidina sulla miosi morfino-indotta. La co-somministrazione dell'inibitore P-gp chinidina ha portato ad un aumento di 1,4 volte dell'AUC (90% CI: 1,3-1,5) e ad un aumento di 2,4 volte nella C_{max} (90% CI: 2,2-2,8) di naloxegol. La co-somministrazione di naloxegol e chinidina non ha antagonizzato l'effetto della miosi morfino-indotta, suggerendo che l'inibizione della P-gp non cambia significativamente la capacità di naloxegol, alle dosi terapeutiche, di attraversare la barriera emato-encefalica.

Poiché gli effetti degli inibitori della P-gp sulla PK di naloxegol erano minori rispetto agli effetti degli inibitori del CYP3A4, le raccomandazioni posologiche per Moventig, quando co-somministrato con medicinali che causano l'inibizione sia della P-gp che del CYP3A4, devono essere basate sul potere di inibizione del CYP3A4 - forte, moderato o debole (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Interazione con altri antagonisti degli oppioidi

L'uso di naloxegol con altri antagonisti degli oppioidi (ad es. naltrexone, naloxone) deve essere evitato, a causa della possibilità di un effetto additivo dell'antagonismo sui recettori per gli oppioidi e del maggiore rischio di astinenza da oppioidi.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di naloxegol in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva quando le esposizioni sistemiche erano varie volte superiori al livello terapeutico di esposizione (vedere paragrafo 5.3).

Nel feto, in teoria, esiste potenzialmente la possibilità di provocare una sindrome di astinenza da oppioidi, somministrando, nella madre, un antagonista dei recettori per gli oppioidi, in trattamento concomitante con un oppioide. Pertanto, l'uso di naloxegol non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se naloxegol sia escreto nel latte materno. Dati tossicologici disponibili nel ratto hanno mostrato l'escrezione di naloxegol nel latte (vedere paragrafo 5.3).

A dosi terapeutiche, la maggior parte degli oppioidi (es. morfina, meperidina, metadone) è escreta nel latte materno in quantità minime. Esiste la possibilità teorica che naloxegol possa provocare una crisi di astinenza da oppioidi in un neonato allattato al seno se la madre sta assumendo un agonista dei recettori degli oppioidi. Pertanto, l'uso di questo medicinale non è raccomandato nelle madri in allattamento.

Fertilità

L'effetto di naloxegol sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. È stato osservato che naloxegol non ha avuto alcun effetto sulla fertilità di ratti di sesso maschile e femminile a dosi orali fino a 1 000 mg/kg al giorno (1 000 volte superiori rispetto all'esposizione terapeutica (AUC) alla dose raccomandata nell'uomo pari a 25 mg/die).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Moventig non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base a dati aggregati ricavati dagli studi clinici, le reazioni avverse da farmaco più comunemente riportate con naloxegol ($\geq 5\%$) sono: dolori addominali, diarrea, nausea, cefalea e flatulenza. La maggior parte delle reazioni avverse gastrointestinali è stata classificata di entità da lieve a moderata, è insorta all'inizio del trattamento ed è scomparsa con il proseguimento della terapia. Sono stati riportati spesso dolori associati a una componente crampiforme.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi. Le classi di frequenza sono definite in base alle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 – Reazioni avverse secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Nasofaringite			
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Ipersensibilità
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Cefalea	Sindrome di astinenza da oppioidi		
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Dolore addominale ^a , diarrea	Flatulenza, nausea, vomito			Perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Iperidrosi			

Nota: Selezione delle ADR e delle relative frequenze in base alla dose pari a 25 mg.

^a riflettono i termini standard di MedDRA per: “dolore addominale”, “dolore addominale superiore”, “dolore addominale inferiore” e “dolore gastrointestinale”.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sindrome da astinenza di oppioidi

Naloxegol somministrato alle dosi terapeutiche subisce una minima captazione dalla barriera ematoencefalica. In alcuni pazienti, tuttavia, è stato segnalato un insieme di sintomi che assomiglia alla sindrome di astinenza da oppioidi. La maggior parte dei casi segnalati è stata osservata poco tempo dopo la somministrazione iniziale del medicinale ed era di entità lieve o moderata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito di studi clinici, in volontari sani, sono state somministrate dosi di naloxegol fino a 1 000 mg. È stato osservato un potenziale effetto sul SNC (regressione della miosi indotta da oppioidi, secondo quanto valutato mediante la pupillometria), in 1 volontario nel gruppo di trattamento con 250 mg e in 1 volontario nel gruppo trattato con 1 000 mg. In uno studio clinico condotto in pazienti con OIC, la somministrazione di una dose giornaliera pari a 50 mg è stata associata a un aumento dell'incidenza di effetti gastrointestinali intollerabili (principalmente dolori addominali).

Non è noto alcun antidoto per naloxegol e la dialisi non è risultata efficace quale mezzo di eliminazione, nell'ambito di uno studio clinico condotto in pazienti con insufficienza renale.

Se un paziente in terapia con oppioidi riceve un sovradosaggio di naloxegol, deve essere attentamente monitorato, al fine di rilevare le potenziali evidenze di sintomi di astinenza da oppioidi o la regressione dell'effetto analgesico centrale. Nei casi di sovradosaggio noto o sospetto di naloxegol, si deve attuare un trattamento sintomatico, nonché monitorare le funzioni vitali.

Popolazione pediatrica

L'uso di naloxegol nella popolazione pediatrica non è stato studiato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per la stipsi, antagonisti periferici dei recettori per gli oppioidi, codice ATC: A06AH03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Naloxegol è un derivato PEGilato del naloxone, antagonista dei recettori oppioidi- μ . La PEGilazione riduce la permeabilità passiva di naloxegol e inoltre rende il composto un substrato per il trasportatore della glicoproteina-P. Considerando la scarsa permeabilità e il maggiore efflusso di naloxegol attraverso la barriera ematoencefalica, in correlazione alle proprietà del substrato per la P-gp, la penetrazione di naloxegol nel SNC è minima.

Studi *in vitro* dimostrano che naloxegol è un antagonista neutrale pieno del recettore oppioide- μ . Naloxegol agisce legandosi ai recettori oppioidi- μ presenti nel tratto gastrointestinale (GI) e agisce sulle cause sottostanti dell'OIC (cioè motilità GI ridotta, ipertonicità e aumento dell'assorbimento di liquidi, come conseguenza del trattamento a lungo termine con oppioidi).

Naloxegol agisce da antagonista periferico dei recettori oppioidi- μ presenti nel tratto GI, riducendo in tale modo gli effetti costipanti degli oppioidi senza influire sugli effetti analgesici sul sistema nervoso centrale, mediati dagli oppioidi.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito del QT/QTc, come definito dalle linee guida ICH E14, non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti negli intervalli HR, RR, QT, PR o QRS o nella morfologia dell'onda T. Inoltre, in questo studio non sono stati identificati problemi di sicurezza e tollerabilità fino alla più alta dose somministrata (150 mg). In accordo alle linee guida ICH E14, questo studio è considerato un approfondito del QT/QTc definitivamente negativo.

Efficacia e sicurezza clinica

OIC in pazienti con dolore non correlato al cancro

L'efficacia e la sicurezza di naloxegol in pazienti affetti da OIC e con dolore non correlato al cancro sono state stabilite in due studi clinici ripetuti, condotti in doppio cieco e controllati verso placebo (Kodiac 4 e Kodiac 5). Sono stati considerati eleggibili i pazienti trattati con oppioidi per via orale a una dose minima di 30 milligrammi equivalenti di morfina (MME) al giorno, per almeno 4 settimane, prima del reclutamento e affetti da OIC riferita dagli stessi soggetti.

L'OIC è stata confermata durante un periodo di pre-trattamento di due settimane ed è stata definita come < 3 evacuazioni spontanee (SBM) in media alla settimana, con sintomi da stipsi associati almeno al 25% delle evacuazioni. Ai pazienti era vietato fare uso di lassativi, eccetto il lassativo di salvataggio bisacodile, se non avevano avuto un'evacuazione da 72 ore. L'SBM è stata definita come un'evacuazione avvenuta senza assumere il lassativo di salvataggio entro le ultime 24 ore.

I pazienti con punteggi medi relativi al dolore, sulla scala di valutazione numerica (*Numeric Rating Scale, NRS*), pari o superiori a 7 non sono stati studiati a causa del rischio di confondere l'efficacia, per la presenza di dolore non controllato. Sono stati esclusi dagli studi clinici i soggetti che avevano un QTcF > 500 msec allo screening, un'anamnesi positiva recente per infarto miocardico entro i 6 mesi precedenti la randomizzazione, presentavano insufficienza cardiaca congestizia sintomatica o qualsiasi altra malattia CV manifesta.

I pazienti con insufficienza epatica di entità moderata o grave (Classe B o C di Child-Pugh) sono stati esclusi dagli studi clinici di Fase III (Kodiac 4 e 5). Pertanto, naloxegol non è stato studiato nei soggetti affetti da OIC e con compromissione epatica moderata o grave.

Entrambi gli studi clinici avevano la potenza sufficiente ed erano stratificati in modo che almeno il 50% dei pazienti randomizzati ad ogni braccio di trattamento fosse conforme ai criteri basali per essere classificati come soggetti con risposta inadeguata ai lassativi (Laxative Inadequate Responder, LIR).

Definizione di risposta inadeguata ai lassativi

Per essere definiti LIR, nel corso delle due settimane antecedenti alla prima visita dello studio i pazienti dovevano aver riferito sintomi concomitanti di OIC, di entità almeno moderata durante la terapia con almeno una classe di lassativi per un minimo di quattro giorni nel periodo antecedente allo studio.

Efficacia

Risposta a 12 settimane nel gruppo LIR

L'efficacia e la durata dell'effetto sono state valutate nell'end-point primario come risposta a naloxegol registrata in un periodo di trattamento della durata di 12 settimane, definita come ≥ 3 SBM alla settimana e una variazione rispetto al basale di ≥ 1 SBM alla settimana, per almeno 9 settimane di studio su 12 e per 3 settimane nelle ultime 4. Il primo dei tre end-point secondari protetti da molteplicità era la percentuale dei soggetti responder alla settimana 12 nel sottogruppo LIR.

È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa per la dose pari a 25 mg versus placebo per la frequenza di responder nel sottogruppo LIR negli studi Kodiac 4 ($p = 0,002$) e Kodiac 5 ($p = 0,014$). Seguendo la procedura per la molteplicità dei test, è stata osservata la significatività statistica per il gruppo di trattamento con 12,5 mg, versus placebo nel sottogruppo LIR nello studio Kodiac 4 ($p = 0,028$), ma non in Kodiac 5 ($p = 0,074$). Nello studio Kodiac 4, i tassi di risposta registrati nei gruppi trattati con placebo, 12,5 mg e 25 mg nel sottogruppo LIR sono risultati pari al 28,8%, 42,6% e 48,7%, mentre in Kodiac 5 i tassi di risposta corrispondenti erano pari al 31,4%, 42,4% e 46,8%. In base a dati cumulati ricavati dagli studi Kodiac 4 e Kodiac 5, le percentuali di soggetti responder nel sottogruppo LIR erano pari al 30,1% per il placebo, al 42,5% per la dose di 12,5 mg e al 47,7% per la dose di 25 mg, registrando un rischio relativo (CI al 95%) per l'effetto del trattamento versus placebo di 1,410 (1,106; 1,797) e 1,584 (1,253; 2,001), rispettivamente, per i gruppi trattati con 12,5 mg e 25 mg.

Risposta a 12 settimane in pazienti con una risposta inadeguata ad almeno due classi di lassativi

La risposta a naloxegol rilevata nel corso di 12 settimane è stata analizzata in un sottogruppo di pazienti con una risposta inadeguata ad almeno due classi di lassativi, corrispondenti approssimativamente al 20% dei soggetti randomizzati. In un'analisi cumulata degli studi Kodiac 4 e Kodiac 5 (rispettivamente 90, 88 e 99 soggetti, nei gruppi trattati con placebo, 12,5 mg e 25 mg), sono state osservate percentuali di risposta più elevate in questa popolazione per il gruppo di trattamento con la dose pari a 25 mg, in confronto al placebo ($p = 0,040$). Le percentuali di soggetti responder in questa popolazione erano pari al 30,0% per il placebo, 44,3% per 12,5 mg e 44,4% per 25 mg.

Tempo per la prima evacuazione spontanea

Negli studi Kodiac 4 ($p < 0,001$) e Kodiac 5 ($p = 0,002$), il tempo per la prima SBM nel sottogruppo LIR, dopo l'assunzione della prima dose, era più breve per il gruppo trattato con la dose pari a 25 mg, in confronto al placebo. Nello studio Kodiac 4 ($p = 0,002$), e Kodiac 5 ($p < 0,001$), la dose pari a 12,5 mg nel sottogruppo LIR è stata associata anche ad un tempo più breve per la prima SBM, dopo l'assunzione della dose, in confronto al placebo. Nello studio Kodiac 4, il placebo, le dosi da 12,5 mg e 25 mg sono stati associati a un tempo mediano per la prima SBM dopo l'assunzione della dose, pari, rispettivamente a 43,4, 20,6 e 5,4 ore. Nello studio Kodiac 5 i tempi corrispondenti alla prima SBM dopo l'assunzione della dose sono stati, rispettivamente, pari a 38,2, 12,8 e 18,1 ore.

Numero medio di giorni alla settimana con almeno una SBM

È stato riscontrato un aumento del numero medio di giorni alla settimana con almeno una SBM nel sottogruppo LIR per la dose pari a 25 mg negli studi Kodiak 4 e Kodiak 5 ($p < 0,001$ in entrambe le sperimentazioni cliniche) e per la dose di 12,5 mg ($p = 0,006$ in entrambi gli studi).

Miglioramento dei sintomi della OIC

Nel sottogruppo LIR, la dose pari a 25 mg ha migliorato lo sforzo rettale (Kodiak 4 $p = 0,043$, Kodiak 5 $p < 0,001$). La consistenza delle feci nel sottogruppo LIR, valutata tramite la scala delle feci di Bristol, è migliorata nello studio Kodiak 5, versus placebo ($p < 0,001$), ma non in Kodiak 4 ($p = 0,156$). Nel sottogruppo LIR, la dose pari a 25 mg ha aumentato la media dei giorni per settimana rispetto al placebo, con almeno 1 movimento intestinale spontaneo completo (CSBM), in entrambe le sperimentazioni cliniche (Kodiak 4 $p = 0,002$, Kodiak 5 $p < 0,001$).

End-point relativo alla risposta ai sintomi

Un “responder relativo ai sintomi” è stato definito come un soggetto che ha soddisfatto i criteri relativi ai responder dopo 12 settimane e ha evidenziato un miglioramento dei sintomi dell’OIC specificati in precedenza e nessun peggioramento dei sintomi. Nel sottogruppo LIR, la dose pari a 25 mg ha aumentato le percentuali dei responder per i sintomi, in entrambe le sperimentazioni cliniche, rispetto al placebo (Kodiak 4 $p = 0,001$, Kodiak 5 $p = 0,005$). Nel sottogruppo LIR, le percentuali dei responder per i sintomi, registrate nello studio Kodiak 4, per i bracci di trattamento con il placebo, 12,5 mg e 25 mg erano pari al 24,6%, 36,5% e 45,3%, mentre le percentuali dei responder per i sintomi in Kodiak 5, erano pari al 25,6%, 33,6% e 42,7%.

Questionario di valutazione dei sintomi della stipsi, compilato dai pazienti (PAC-SYM)

Nel sottogruppo LIR, la dose di naloxegol, pari a 25 mg, ha determinato un miglioramento (variazione rispetto ai valori basali), alla settimana 12, superiore dei punteggi totali di valutazione dei sintomi di stipsi effettuata dai pazienti (PAC-SYM), in confronto al placebo, in entrambi gli studi (Kodiak 4 $p = 0,023$, Kodiak 5 $p = 0,002$). Anche la dose di 12,5 mg nel sottogruppo LIR ha registrato un notevole miglioramento nel PAC SYM totale alla settimana 12, rispetto al placebo in entrambi gli studi (rispettivamente, $p = 0,020$ e $p = 0,001$). Confrontata con il placebo, la dose di naloxegol, pari a 25 mg, ha determinato anche un maggiore miglioramento (variazione rispetto ai valori basali) alla 12^a settimana, dei punteggi ottenuti nel dominio rettale di PAC-SYM in entrambi gli studi ($p = 0,004$ e $p < 0,001$, Kodiak 4 e Kodiak 5, rispettivamente) e dei punteggi del dominio relativo alle feci nello studio Kodiak 4 ($p = 0,031$) e Kodiak 5 ($p < 0,001$). In nessuno dei due studi si è osservato un impatto rilevante sui sintomi addominali (rispettivamente, $p = 0,256$ e $p = 0,916$, Kodiak 4 e Kodiak 5).

Potenziale per interferenza con analgesia oppioide mediata

Nel corso dello studio di 12 settimane, non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti tra 12,5 mg di naloxegol, 25 mg di naloxegol e il placebo, in relazione ai punteggi riguardanti l’intensità media del dolore, l’uso giornaliero di oppioidi o l’astinenza da oppioidi.

Negli studi clinici di 12 settimane (Kodiak 4 e 5), la frequenza dell’evento avverso (EA) dolore dorsale era 4,3% per naloxegol 25 mg versus 2,0% per placebo, e la frequenza dell’EA dolore a un arto era 2,2% per naloxegol 25 mg, versus 0,7% per placebo. In uno studio sulla sicurezza a lungo termine (Kodiak 8), la frequenza di EA dolore dorsale segnalato era 8,9% per naloxegol 25 mg versus 8,8% per la cura tradizionale. Per il dolore a un arto, il tasso per naloxegol 25 mg era 3,5% versus 3,3% per la cura tradizionale.

Sicurezza e tollerabilità valutate in un periodo esteso di 12 settimane

Kodiak 7 è stato uno studio di estensione di 12 settimane, volto a valutare la sicurezza e che ha consentito ai pazienti reclutati per lo studio Kodiak 4 di proseguire lo stesso trattamento, in cieco, per altre 12 settimane (placebo, 12,5 mg o 25 mg di naloxegol al giorno). L’obiettivo primario era confrontare la sicurezza e la tollerabilità tra i tre gruppi di trattamento per altre 12 settimane (oltre a quanto osservato nello studio Kodiak 4), usando la statistica descrittiva. In questo studio, naloxegol somministrato alle dosi di 12,5 mg e 25 mg, nel trattamento di pazienti affetti da OIC con dolore non correlato al cancro, è risultato generalmente sicuro e ben tollerato, in confronto al placebo.

In tutti i gruppi di trattamento, compreso il placebo, i miglioramenti dei domini di PAC-SYM osservati in Kodiak 4 sono stati mantenuti per i pazienti che hanno proseguito il trattamento nello studio Kodiak 7.

Sicurezza e tollerabilità a lungo termine

Kodiak 8 era uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 52 settimane, che ha valutato la sicurezza e la tollerabilità di naloxegol versus la terapia standard nel trattamento dell'OIC in pazienti con dolore non correlato al cancro. L'obiettivo primario era valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di 25 mg di naloxegol e, usando la statistica descrittiva, procedere ad un confronto con il trattamento terapeutico standard.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per ricevere il trattamento con 25 mg di naloxegol al giorno (qd) o il trattamento terapeutico standard per l'OIC per 52 settimane. I soggetti assegnati alla terapia standard hanno seguito un regime di trattamento con lassativi per l'OIC, stabilito dallo sperimentatore in base al miglior parere clinico, escludendo gli antagonisti periferici dei recettori oppioidi-mu.

Degli 844 pazienti randomizzati, il 61,1% ha completato la sperimentazione (definita come il completamento della visita di follow-up prevista alla settimana 2 successiva al periodo di trattamento di 52 settimane). Nel complesso, in questo studio, 393 e 317 pazienti che hanno soddisfatto i requisiti specificati relativi all'esposizione, sono stati esposti rispettivamente a 25 mg di naloxegol per almeno 6 e 12 mesi.

L'esposizione a lungo termine a 25 mg di naloxegol, fino a 52 settimane, è risultata generalmente sicura e ben tollerata nel trattamento dei pazienti affetti da OIC con dolore non correlato al cancro. Durante il periodo di trattamento di 52 settimane, non sono state riscontrate differenze inattese importanti dei risultati relativi alla sicurezza e alla tollerabilità tra il gruppo trattato con 25 mg di naloxegol e il gruppo di trattamento con la terapia standard.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, naloxegol viene assorbito rapidamente e il picco di concentrazione (C_{max}) è raggiunto in meno di 2 ore. Nella maggior parte dei soggetti, è stato osservato un picco secondario della concentrazione plasmatica di naloxegol a distanza di circa 0,4-3 ore dal primo picco. Una spiegazione potrebbe essere il ricircolo enteropatico, in quanto, nel ratto, è stata osservata una estesa escrezione biliare.

Effetti del cibo: un pasto ad alto contenuto di grassi ha aumentato l'entità e la velocità di assorbimento di naloxegol. La C_{max} e l'area sotto la curva, relativa alla concentrazione plasmatica-tempo (AUC) sono aumentate, rispettivamente, del 30% e del 45% circa.

Naloxegol, come compressa frantumata, ridotta in polvere e mescolata in acqua, somministrata per via orale, oppure somministrata nello stomaco attraverso un sondino nasogastrico (NG), è bioequivalente alla compressa intera, con una t_{max} mediana di 0,75 e di 1,50 ore (intervallo da 0,23 a 5,02 ore), rispettivamente, per la compressa frantumata somministrata per via orale e per la compressa frantumata somministrata attraverso un sondino nasogastrico.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione apparente durante la fase terminale (V_z/F), rilevato in volontari sani, in tutti gli studi e gruppi di dosaggio, variava nell'intervallo da 968 a 2 140 L. I risultati emersi da uno studio condotto sul ratto mediante autoradiografia quantitativa di tutto il corpo (QWBA) e la

manca di antagonismo degli effetti degli oppiacei sul SNC nell'uomo, alle dosi di naloxegol inferiori a 250 mg, indicano una distribuzione minima di naloxegol nel SNC.

Nell'uomo, il legame di naloxegol con le proteine plasmatiche è risultato basso e la frazione non legata oscillava tra l'80% e il 100%.

Biotrasformazione

In uno studio di bilanciamento di massa condotto nell'uomo, sono stati individuati, in totale, 6 metaboliti nel plasma, nell'urina e nelle feci. Questi metaboliti rappresentavano più del 32% della dose somministrata e si sono formati attraverso la *N*-dealchilazione, la *O*-demetilazione, l'ossidazione e la perdita parziale della catena PEG. Nessuno dei metaboliti era presente in quantità > 10% delle concentrazioni plasmatiche del farmaco progenitore o del totale del progenitore e del metabolita ad esso correlato.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione orale di naloxegol radiomarcato, il 68% e il 16% della dose totale somministrata sono stati, rilevati, rispettivamente, nelle feci e nell'urina. Naloxegol, progenitore escreto nell'urina, rappresentava meno del 6% della dose totale somministrata. Pertanto, l'escrezione renale costituisce una via minore di eliminazione per naloxegol.

In studi di farmacologia clinica, l'emivita di naloxegol somministrato alla dose terapeutica variava da 6 a 11 ore.

Linearità/Non linearità

Nell'intervallo di dosi valutate, il picco della concentrazione plasmatica e l'AUC sono aumentate in maniera proporzionale, o in modo quasi proporzionale alla dose.

Popolazioni speciali:

Età e sesso

È stato riscontrato un effetto lieve dell'età sul profilo farmacocinetico di naloxegol (aumento dell'AUC pari circa allo 0,7% per ogni incremento di un anno dell'età). Per i pazienti anziani, non è richiesta alcuna modifica della dose. I soggetti di età superiore a 65 anni sono stati rappresentati negli studi clinici di fase III.

Le sperimentazioni cliniche sull'uso di naloxegol non hanno reclutato un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 75 anni per poter stabilire se questi soggetti rispondono in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani; tuttavia, in base al meccanismo d'azione del principio attivo, teoricamente, non esistono motivi per effettuare una modifica della dose in questo gruppo di età.

Per le raccomandazioni posologiche per i pazienti con insufficienza renale di entità moderata o grave, vedere paragrafo 4.2.

Non si rileva alcun effetto del sesso sul profilo PK di naloxegol.

Etnia

L'effetto dell'etnia sulla farmacocinetica di naloxegol è lieve (diminuzione dell'AUC di naloxegol, pari circa al 20% quando altri gruppi etnici sono confrontati con soggetti caucasici); di conseguenza, non è necessario effettuare alcuna modifica della dose.

Peso corporeo

È stato osservato che l'esposizione a naloxegol aumenta all'aumentare del peso corporeo; tuttavia, le differenze di esposizione non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Compromissione della funzionalità renale

Considerando che, per naloxegol, la clearance renale rappresenta una via minore di eliminazione, a prescindere dalla gravità (compromissione renale di entità moderata, grave e allo stadio terminale), l'impatto di una funzione renale compromessa sulla farmacocinetica di naloxegol è risultato minimo

nella maggior parte dei soggetti. Tuttavia, in 2 pazienti su 8 (in entrambi i gruppi di soggetti con compromissione renale di entità moderata e grave, ma non nel gruppo con compromissione renale allo stadio terminale) sono stati osservati aumenti dell'esposizione di naloxegol fino a 10 volte. In questi pazienti la compromissione renale può influire negativamente su altre vie di eliminazione (metabolismo epatico/intestinale del farmaco, ecc.) determinando un'esposizione superiore.

La dose iniziale per i pazienti con insufficienza renale, di entità moderata o grave, è 12,5 mg. In caso di comparsa di effetti collaterali che influiscono sulla tollerabilità, il trattamento con naloxegol deve essere interrotto. La dose può essere aumentata a 25 mg, se 12,5 mg sono ben tollerati dal paziente (vedere paragrafo 4.2).

L'esposizione di naloxegol nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), in emodialisi, è risultata simile a quella di volontari sani con una funzione renale normale.

Compromissione della funzionalità epatica

È stata osservata una diminuzione dell'AUC inferiore al 20%, e una riduzione della C_{max} pari al 10%, in pazienti con compromissione epatica di entità lieve e moderata (Classi A e B del sistema di classificazione di Child-Pugh).

L'effetto della compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di naloxegol non è stato valutato. L'uso di questo medicinale non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica grave.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di naloxegol non è stata studiata nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e fertilità.

Sono stati condotti studi sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli. Nello studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto è stata osservata un'incidenza più alta, potenzialmente correlata al trattamento, della variante scheletrica di centro vertebrale bipartito e un feto ha evidenziato anorchidia alla dose massima testata. È stata osservata una malformazione scheletrica di archi fusi nel feto, possibilmente correlata al trattamento, alla massima dose testata nello studio sullo sviluppo embrio-fetale dei conigli, in assenza di tossicità materna. In uno studio separato sullo sviluppo prenatale e postnatale condotto su ratti, i pesi corporei sono risultati più bassi nei cuccioli di sesso maschile, in seguito alla somministrazione della dose più alta nelle madri. Tutti questi effetti sono stati osservati soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Sono stati condotti studi di cancerogenicità sull'uso di naloxegol nel ratto e nel topo. Nei ratti maschi, è stato osservato un aumento dose-correlato di adenomi delle cellule di Leydig e dell'iperplasia cellulare interstiziale con esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo. Le alterazioni neoplastiche osservate sono effetti ormonali ben noti nel ratto, mediati a livello centrale, che non sono rilevanti per l'uomo.

Studi condotti su ratti allattati hanno dimostrato che naloxegol è escreto nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
mannitolo (E421)

cellulosa microcristallina (E460)
croscarmellosa sodica (E468)
magnesio stearato (E470b)
propile gallato (E310)

Rivestimento della compressa

ipromellosa (E464)
titanio diossido (E171)
macrogol (E1521)
ferro ossido rosso (E172)
ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/alluminio.

Compresse da 12,5 mg rivestite con film.

Confezioni da 30 e 90 compresse rivestite con film in blister non perforati.

Confezioni da 30 × 1 e 90 × 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

Compresse da 25 mg rivestite con film.

Confezioni da 10, 30 e 90 compresse rivestite con film in blister non perforati.

Confezioni da 10 × 1, 30 × 1, 90 × 1 e 100 × 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La miscela può essere somministrata anche attraverso un sondino nasogastrico (NG) (CH 8 o maggiore), nel qual caso la compressa può essere frantumata e ridotta in polvere e mescolata con acqua (120 mL). È importante sciacquare con acqua il sondino NG dopo la somministrazione della miscela.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

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

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
EU/1/14/962/008
EU/1/14/962/009
EU/1/14/962/010
EU/1/14/962/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 dicembre 2014
Data del rinnovo più recente: 23 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Piramal Pharma Solutions (Dutch) B.V.
Bargelaan 200 u 715
Leiden
2333CW
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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