

## OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

### Sammanfattning av riskhanteringsplanen (RMP) för Moventig (naloxegol)

#### VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen (risk management plan, RMP) för Moventig som specificerar de åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Moventig används så säkert som möjligt. För ytterligare information om RMP-sammanfattningar se [här](#).

Denna RMP-sammanfattning bör läsas tillsammans med det offentliga europiska utredningsprotokollet (EPAR) och produktinformationen för Moventig som finns [på Moventigs EPAR-sida](#).

##### VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Moventig är ett läkemedel som används för behandling av vuxna med förstoppning orsakad av användning av smärtstillande läkemedel, så kallade opioider (t.ex. kodein, hydrokodon, oxikodon eller morfin). Den ordineras till patienter som inte har svarat på behandling med vanliga laxermedel.

Förstoppning är ett tillstånd där tarmrörelserna har avtagit och förekommer färre än 3 gånger per vecka eller när man har en känsla av otillräcklig tarmtömning eller blockering i tarmen. Opioider är kända för att orsaka förstoppning. Några studier har rapporterat att upp till 90 % av patienter som tar opioider utvecklar opioidframkallad förstoppning även om uppskattningarna mellan studierna varierade vitt. Laxermedel kan användas för att lindra förstoppning även om många vanliga laxermedel inte är effektiva för opioidframkallad förstoppning.

##### VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Den aktiva substansen i Moventig, naloxegol, verkar i tarmkanalen genom att blockera effekterna av opioiderna som orsakar förstoppning. Opioider verkar genom att binda till speciella receptorer i hjärnan och ryggmärgen (s.k. my-opioidreceptorer) och lindrar smärta. Dessa receptorer finns även i tarmkanalen och när opioiderna binds till tarmreceptorerna minskar de tarmrörligheten vilket kan leda till förstoppning. Naloxegol binder till my-opioidreceptorer i tarmkanalen och förhindrar opioiderna att orsaka förstoppning. Genom att blockera receptorerna i tarmkanalen minskar Moventig opioidframkallad förstoppning men eftersom den inte tränger in i hjärnan i större mängder så påverkar den inte opioidernas smärtlindrande effekt.

Moventig har i två huvudstudier visat sig vara effektiv vid behandling av förstoppning hos vuxna som haft otillräcklig respons på laxermedel. I studierna ingick 1 352 vuxna patienter med förstoppning orsakad av opioider som använts i behandling av icke cancerrelaterad smärta, varav hälften (720 personer) svarade otillräckligt på laxermedel. Patienterna fick antingen Moventig (12,5 eller 25 mg) eller placebo (dummybehandling) under 12 veckor. Studiens effektmått baserades på ett ökat antal spontana tarmrörelser per vecka som kvarstod under större delen av studietiden. Enligt de kombinerade resultaten av de två huvudstudierna svarade 48 % (115 av 241) av de vuxna som tidigare hade otillräckligt svar på laxermedel och som intog 25 mg Moventig på behandlingen jämfört med 30 % (72 av 239) av de vuxna i placebogruppen. Av de vuxna som intog 12,5 mg Moventig och som tidigare hade otillräckligt svar på laxermedel svarade 43 % (102 av 240) på behandlingen.

### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

De flesta patienterna som ingick i de kliniska studierna var vita eller svarta varför erfarenheter av andra etniska grupper är begränsade. Några av patienterna var över 75 år.

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

#### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande åtgärder
Biverkningar i matsmältningsapparaten	Patienter som i de kliniska studierna tog Moventig fick biverkningar i matsmältningsapparaten såsom bukkramper/smärta, diarré, gaser (väderspänningar), illamående eller kräkningar. Dessa biverkningar är oftast lindriga eller måttliga och försvinner gradvis vid fortsatt behandling. Cirka 1 av 20 patienter avslutade Moventig-behandlingen på grund av biverkningarna i matsmältningsapparaten.	Patienterna ska uppmanas att skyndsamt rapportera svåra, ihärdiga eller förvärrade symtom till sin läkare. Dossänkning till 12,5 mg hos patienter med svåra biverkningar i mag- och tarmkanalen kan övervägas beroende på det individuella svaret och toleransen.
Opioidrelaterade abstinensbesvär	Opioiderna verkar genom att binda till speciella receptorer i hjärnan för att lindra smärta. När patienten efter ett långvarigt intag eller intag i höga doser slutar ta opioiderna kan patienten få abstinensbesvär såsom oro, frossbrytningar, värk och smärtor, illamående eller kräkningar, högt blodtryck och snabba hjärtslag. Opioidreceptorer förekommer även i tarmkanalen och eftersom Moventig blockerar opioider från att binda till receptorerna kan man få abstinensbesvär. Ett litet antal patienter i de kliniska studierna som intog Moventig visade tecken på abstinensbesvär.	Patienterna bör informeras om risken för abstinensbesvär. Patienterna ska avbryta behandlingen vid symtom som tyder på abstinens och konsultera sin läkare.
Interaktioner med läkemedel som påverkar funktion av vissa enzymer (CYP3A4 och Pgp)	Användning av Moventig tillsammans med läkemedel som utsöndras från kroppen på samma sätt som naloxegol kan orsaka antingen förhöjda naloxegolhalter i blodet med eventuell ökning av biverkningar eller nedsatt naloxegolhalt i blodet med eventuell försämring av effekt. Vissa örtpreparat kan också	Patienter bör tala om för sin läkare eller farmaceut om de tar, har nyligen tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel däribland laxermedel, örtpreparat eller receptfria läkemedel.  Patienter bör inte dricka stora mängder grapefruktjuice medan de tar Moventig eftersom det kan höja blodnivåerna av naloxegol.

Risk	Vad är känt	Förebyggande åtgärder
	inverka på naloxegolhalten i blodet.	Läkemedlen som kan tänkas interagera med naloxegol är angivna i produktresumén och bipacksedeln.

### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt
Perforation i mag- och tarmkanalen (hål i tarmväggen)	Några patienter som behandlats med ett annat läkemedel som fungerar på samma sätt som Moventig har utvecklat ett hål i tarmväggen (perforation). Hålet kan ha uppstått på grund av andra omständigheter såsom sår, blockeringar eller cancer. Inga patienter som deltog i de kliniska studierna utvecklade ett hål i tarmväggen men patienter med försvagade tarmväggar kan löpa större risk för tarmskador på grund av Moventigs verkningsmekanism i matsmältningsapparaten.
Hemodynamiska (blodflödet) förändringar som eventuellt leder till allvarliga kardiovaskulära händelser (påverkar hjärtat och blodkärlen däribland blodtrycket och synkope)	I de kliniska studierna som omfattade 2 134 patienter förekom totalt 7 fall av lågt blodtryck och svimning. Många av patienterna som fick dessa effekter hade en sjukdomshistoria som eventuellt kunde orsaka lågt blodtryck eller svimning och/eller intog blodtryckssänkande läkemedel som är kända för att innebära risk för sådana händelser. Cirka fyra patienter av 100 som i de kliniska studierna behandlades med Moventig 25 mg en gång per dag fick förhöjt blodtryck. En mindre andel patienter (omkring 1–2 av 100) fick förhöjt blodtryck när de behandlades med Moventig 12,5 mg en gång per dag. Av mer än 1 000 patienter i de kliniska studierna fick 5 förhöjt blodtryck som var medicinskt allvarligt.
Icke-avsedd användning (off-label use)	Icke-avsedd användning (off-label use) av ett läkemedel innebär att läkemedlet används på ett sätt som inte är beskrivet i godkänd produktresumé. Det finns en risk att Moventig används på ett icke-avssett sätt för att behandla patienter under 18 år, patienter med förstoppning som inte orsakats av opioider och patienter som svarar adekvat på laxermedel. Det är också en risk för icke-avsedd användning av Moventig med en dos på 12,5 mg en gång per dag, trots att det endast rekommenderas för vissa typer av patienter dvs patienter som inte kan ta 25 mg dos av Moventig.
Störning med opioidanalgetikum (smärtstillande)	Moventig kan påverka opioidreceptorer i hjärnan och störa opioidernas smärtstillande effekt hos patienter vars naturliga skyddsbarriär mellan blodkärlen i huvudet och hjärnan är skadad. I två kliniska studier där patienterna behandlades i tre månader rapporterade fler patienter som fick Moventig ryggvärk eller värk i extremiteter (t.ex. värk i armar och ben) jämfört med patienter som fick placebo (dummybehandling). I tremånaders studier hade färre än fem patienter av 100 ryggont (jämfört med två av 100 patienter i placebogrupper) och omkring två patienter av 100 hade värk i extremiteter (jämfört med färre än en patient av 100 i placebogrupper). Däremot i en långvarig säkerhetsstudie där Moventig gavs upp till ett år var andelen Moventig-patienter med ryggont och/eller ont i extremiteter likvärdig med patienter som fick standardbehandling.

## Återstående information

Risk	Vad är känt
Patienter som tar metadon	Patienter som tog metadon för smärtlindring ingick i kliniska studier och fick oftare biverkningar i tarmkanalen (såsom buksmärta och diarré) än patienter som inte fick metadon. Symtom som tydde på opioidabstinens noterades i en större utsträckning hos patienter som fick metadon jämfört med patienter som inte fick metadon. Patienter som fick metadonbehandling på grund av opioidmissbruk ingick inte i det kliniska utvecklingsprogrammet och Moventig ska användas med försiktighet för dessa patienter. För patienter med svåra biverkningar i tarmkanalen kan dosen sänkas till 12,5 mg.
Patienter med cancerrelaterad smärta	Det finns begränsade erfarenheter av att använda Moventig för behandling av förstoppning hos patienter som får opioider för cancerrelaterad smärta. Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av Moventig till denna patientgrupp.
Patienter med stor risk för kardiovaskulära händelser	<p>I det kliniska programmet studerades inte Moventig hos patienter som haft en hjärtinfarkt under de sex senaste månaderna eller andra hjärtproblem. Moventig ska användas med försiktighet till dessa patienter.</p> <p>En studie av Moventig utförd på friska frivilliga provningsdeltagare visade inte att Moventig skulle förlänga hjärtrytmen (orsakar ett fenomen som kallas för förlängning av QT-intervallet).</p> <p>En utvärdering i efterhand av kardiovaskulär risk visade att två tredjedelar av patienterna i fas 3-studierna hade minst en kardiovaskulär riskfaktor och att en tredjedel hade hjärtsjukdom, diabetes eller två eller fler kardiovaskulära riskfaktorer. Det noterades inga säkerhets- eller effektskillnader hos dessa patientgrupper.</p>
Långvarig säkerhet och effekt (längre än ett år)	Moventig-behandling i de kliniska studierna varade maximalt ett år och visade sig i allmänhet vara säker och vältolererad. Det finns inga tillgängliga data längre än ett år.
Patienter i åldern 75 år och äldre	Begränsad data finns tillgängligt för patienter i åldern 75 år och äldre. Däremot ingick patienter över 65 år i de kliniska studierna och läkemedelsdosen behövde inte justeras för dessa patienter.
Patienter med nedsatt njurfunktion	<p>Eftersom njurarna inte har en avgörande roll i utsöndringen av det verksamma ämnet i Moventig, naloxegol, förväntas nedsatt njurfunktion endast ha en liten effekt på naloxegolhalten i blodet.</p> <p>I en klinisk studie med patienter med njurproblem, däribland patienter med måttlig eller svår njursvikt, hade två av åtta patienter i båda grupperna en naloxegolhalt i blodet som över tid var tio gånger högre än hos patienter med friska njurar. Det är möjligt att andra problem hos dessa patienter svarade för den förhöjda halten. Naloxegolhalten i blodet hos patienter med terminal njursvikt med dialys var oförändrad och de hade samma naloxegolhalt i blodet som patienter med friska njurar. Startdosen för patienter med måttligt eller allvarlig njurinsufficiens är 12,5 mg. Dosen kan höjas till 25 mg om den tolereras väl. Behandling med Moventig ska avbrytas om patient med nedsatt njurfunktion får påtagliga biverkningar.</p>
Patienter med nedsatt	Dosen behöver inte justeras för patienter med lindrig eller måttlig

Risk	Vad är känt
leverfunktion	leverfunktionsnedsättning. Säkerhet och effekt har inte fastställts för patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning. Användning av Moventig på patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning rekommenderas inte.
Patienter från olika etniska grupper	Det flesta patienterna som ingick i de kliniska studierna var vita eller svarta. Etnisk betydelse för naloxegols farmakokinetik är liten (cirka 20-procentig minskning över tid av den totala naloxegolhalten i blodet) och av den anledningen behöver dosen inte justeras.
Användning hos barn	Det har inte genomförts några studier av Moventig på barn.
Användning hos gravida och ammande kvinnor	Om patienten är gravid eller planerar att skaffa barn, ska hon tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan användning av Moventig. Användning av Moventig rekommenderas inte under graviditet.  Användning av Moventig rekommenderas inte under amning.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln utgör en del av läkemedlets produktinformation. Moventigs produktinformation återfinns [på Moventigs EPAR-sida](#) och på Fimeas webbplats på [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

### VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

#### Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interimis- och slutresultat
D3820C00016  En studie av naloxegol för barn mellan 6 månader och 18 år	Att undersöka naloxegolhalten i blodet och naloxegols säkerhet för barn mellan 6 månader och 18 år.	Effekt på barn	Planerad för tredje kvartalet 2014	Slutrapport beräknas bli färdig andra kvartalet 2017.
Observationsstudie av läkemedelsanvändning efter lansering av naloxegol (D2288R00081).  Väntar på	Att beskriva demografiska, kliniska och behandlingsegenskaper med utgångspunkt i patienter som behandlats med	Viktiga kända och potentiella risker  Återstående information	Protokollet presenteras i januari 2015	Den första årsrapporten levereras vid slutet av fjärde kvartalet 2016 och

godkännande.	naloxegol.  Att beskriva naloxegols behandlingsegenskaper vid start och uppföljning.			Årligen därefter till färdigt resultat. Dessa datum väntar på bekräftelse.
Observerande säkerhetsstudie av läkemedelsanvändning efter lansering av naloxegol på patienter som tar opioider för cancersmärter (D2288R00082).  Väntar på godkännande.	Att uppskatta frekvensen för fördefinierade intressanta hälsoresultat bland naloxegolbehandlade patienter med aktiva cancersmärter.	Viktiga kända och potentiella risker  Återstående information	Protokollet presenteras i januari 2015	Den första årsrapporten levereras vid slutet av fjärde kvartalet 2016 och årligen därefter till färdigt resultat. Godkänt protokoll tidigt första kvartalet 2015
Observerande säkerhetsstudie av läkemedelsanvändning efter lansering av naloxegol på patienter som tar opioider för smärter utan cancer (D2288R00084).  Väntar på godkännande.	Att uppskatta frekvensen för fördefinierade intressanta hälsorelaterade händelser bland naloxegolbehandlade patienter med smärter utan cancer och bland patienter med smärter utan cancer som använder opioider regelbundet och samtidigt får en jämförelsepreparat.  Att uppskatta frekvensen för fördefinierade intressanta hälsorelaterade händelser bland fördefinierade subpopulationer; naloxegolbehandlade patienter och patienter med smärter utan cancer som använder opioider regelbundet och samtidigt får en jämförelsepreparat.	Viktiga kända och potentiella risker  Återstående information	Protokollet presenteras i januari 2015	Den första årsrapporten levereras vid slutet av fjärde kvartalet 2016 och årligen därefter till färdigt resultat.

Föreslagen och väntar på godkännande	Denna observationsstudie ska bedöma den kardiovaskulära risken och allvarigare biverkningar i hjärtat såsom hjärtinfarkt, hjärtattack och hjärtdöd.	Kardiovaskulär risk	Det slutgiltiga protokollet presenteras i maj 2015. Studien avslutas i december 2021.	Slutrapport: December 2023.  Årsrapporter presenteras årligen från 2016 till färdigt resultat.
Jämförande och observerande studie efter lanseringen i USA med syfte att bedöma naloxegols kardiovaskulära säkerhet på patienter med smärta utan cancer jämfört med andra behandlingar för opioidframkallad förstoppning				

### **Studier som är ett villkor för godkännande av försäljning**

Ingen av de ovannämnda studierna utgör ett villkor för godkännande av försäljning.

#### ***VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan***

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast i december 2014.