

Movantik(naloxegol)使用说明书 2014 年第一版

批准日期：2014 年 9 月 16 日；公司：AstraZeneca 制药 LP

FDA 药品评价和研究中心药物评价 III 室主任 Julie Beitz 医学博士说：“支持下医护产品例如 Movantik 可减轻阿片类药物的便秘副作用。”优先审评。

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204760s0001b1.pdf

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 MOVANTIK 所需所有资料。请参阅 MOVANTIK 完整处方资料。

MOVANTIK™ (naloxegol)片，为口服使用，C-II

美国初始批准：2014

适应证和用途

MOVANTIK(naloxegol)是一个阿片拮抗剂适用为在有慢性非癌症疼痛成年患者阿片-诱导便秘(OIC)的治疗。(1)

剂量和给药方法

(1)MOVANTIK 开始前终止维持润肠通便治疗；如患者服用 MOVANTIK 共 3 天后有阿片-诱导便秘[OTC]症状可恢复缓泻药。

(2.1)

(2)开始 MOVANTIK 前不需要改变镇痛给药方案。(2.1)

(3)在曾服用阿片类药物共至少 4 周患者中 MOVANTIK 曾被显示是有效。(2.1)

(4)服用当天首次进餐前至少空腹 1 小时或餐后 2 小时。(2.1)

(5)整吞片，不要压碎或咀嚼。(2.1)

(6)避免消耗葡萄柚或葡萄柚汁。(2.1, 7.1)

(7)如终止治疗也终止用阿片痛药物。(2.1)

推荐剂量：

(8)25 mg 每天 1 次；如不能耐受，减低至 12.5 mg 每天 1 次。(2.2)

(9)肾受损(C_{Cr} < 60 mL/min)：12.5 mg 每天 1 次；如耐受增加至 25 mg 每天 1 次和监视不良反应。(2.3, 8.6)

剂型和规格

片：12.5 mg 和 25 mg。(3)

禁忌证

(1)患者有已知或怀疑胃肠道阻塞和处在复发阻塞风险增加。(4, 5.1)

(2)与强 CYP3A4 抑制剂同时使用(如，克拉霉素[clarithromycin]，酮康唑[ketoconazole]) (4, 7.1)

(3)对 MOVANTIK 或任何其赋形剂已知严重或严重超敏性反应。(4)

警告和注意事项

(1)胃肠道穿孔：在有已知或怀疑 GI 道病变患者中开率总体风险获益。监视严重，持续或恶化腹痛；如症状发生终止。

(5.1)

(2)阿片类戒断：在有对血-脑屏障破坏患者中考虑总体风险获益。监视阿片类戒断症状。(5.2)

不良反应

在临床试验中最常见不良反应(3%)是：腹痛，腹泻，恶心，胀气，呕吐，和头痛(6.1)

报告怀疑不良反应，联系 AstraZeneca 电话 1-800-236-9933 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

药物相互作用

(1)中度 CYP3A4 抑制剂(如，地尔硫卓[diltiazem]，红霉素[erythromycin]，[维拉帕米]verapamil)：增加 naloxegol 浓度；避免同时使用；如不可避免，减低至剂量至 12.5 mg 每天 1 次和监视不良反应。(2.4, 7.1)

(2)强 CYP3A4 诱导剂(如，利福平[rifampin])：naloxegol 浓度减低；不建议同时使用。(7.1)

(3)其他阿片拮抗剂：对相加作用潜能和阿片类戒断增加的风险；避免同时使用。(7.1)

特殊人群中使用的

(1)妊娠：在胎儿中可能促进阿片类戒断。(8.1)

(2)哺乳母亲：终止药物或哺乳考虑药物对母亲的重要性。(8.3)

(3)肝受损：在严重受损中避免使用。(8.7)

完整处方资料

1 适应证和用途

MOVANTIK(naloxegol)是适用为在有慢性非癌症疼痛成年患者阿片-诱导便秘(OIC)的治疗。

2 剂量和给药方法

2.1 给药

- 开始 MOVANTIK 前终止所有维持缓泻药治疗。如对 MOVANTIK 三天治疗后疗效欠佳必要时可使用缓泻药。
- MOVANTIK 开始前不需要改变镇痛给药方案。
- 在曾用阿片类药物至少 4 周患者中曾显示 MOVANTIK 有效。开始 MOVANTIK 前持续暴露于阿片类药物可能增加患者对 MOVANTIK 作用敏感度。[见临床研究(14)]。
- 在当天首次餐前空腹至少 1 小时或餐后 2 小时服用 MOVANTIK。
- 整吞片，不要压碎或咀嚼。
- 用 MOVANTIK 治疗期间避免消耗柚子或柚子汁。
- 终止 MOVANTIK 如用阿片疼痛药物也被终止治疗。

2.2 成年剂量

推荐的 MOVANTIK 剂量是在早晨 25 mg 每天 1 次。

如患者不能耐受 MOVANTIK，减低剂量至 12.5 mg 每天 1 次[见临床药理学(12.2)]。

2.3 在有肾受损成年患者中剂量

对有肌酐清除率患者起始剂量(CL_{cr}) < 60 mL/min(即，有中度，严重或终末期肾受损患者)是 12.5 mg 每天 1 次。如能很好耐受这个剂量但阿片-诱导便秘[OTC]症状继续，剂量可被增加至 25 mg 每天 1 次考虑对有些肾受损患者明显增加暴露潜能和用较高暴露不良反应风险增加[见特殊人群中使用(8.6)和临床药理学(12.3)]。

2.4 由于药物相互作用剂量建议

避免 MOVANTIK 与中度 CYP3A4 抑制剂药物的同时使用(如，地尔硫卓，红霉素，维拉帕米)。如同时使用是不可避免的，减低 MOVANTIK 剂量至 12.5 mg 每天 1 次和监视不良反应[见药物相互作用(7.1)和临床药理学(12.3)]。

3 剂型和规格

可得到两种规格的 MOVANTIK(naloxegol)：

片：12.5 mg 为淡紫色，椭圆，双凸，膜包衣，一侧凹雕有“nGL”和另一侧“12.5”供应。

片：25 mg 为淡紫色，椭圆，双凸，膜包衣，一侧凹雕有“nGL”和另一侧“25”供应。

4 禁忌证

以下禁忌 MOVANTIK：

有已知或怀疑胃肠道阻塞患者和由于对胃肠道穿孔潜能处在复发性阻塞风险增加患者[见警告和注意事项(5.1)]。同时使用强 CYP3A4 抑制剂(如，克拉霉素，酮康唑)患者因为这些药物可能显著增加对 naloxegol 暴露可能促成阿片类戒断症状例如多汗症，发冷，腹泻，腹痛，焦虑，易怒，和打哈欠[见药物相互作用(7.1)和药代动力学(12.3)]。对 MOVANTIK 或其任何赋形剂曾有已知严重或严重超敏性反应患者。

5 警告和注意事项

5.1 胃肠道穿孔

在有情况可能伴随局部弥漫性减低胃肠道壁中结构完整性(如，胃溃疡病，Ogilvie 氏综合征，憩室病，浸润性胃肠道恶性病或腹膜转移)患者使用另外的外周作用阿片拮抗剂曾报道胃肠道穿孔。在有这些情况或其他导致胃肠道壁完整性受损情况(如，克罗恩病)患者当使用 MOVANTIK 时考虑总体风险-获益图形。监视严重，持续或恶化腹痛的发展；发生这个症状患者终止 MOVANTIK[见禁忌证(4)]。

5.2 阿片类戒断

用 MOVANTIK 治疗患者曾发生症状群集与阿片类戒断一致，包括 多汗症，发冷，腹泻，腹痛，焦虑，易怒，和打哈欠 [见不良反应 (6.1)]。此外，患者接受美沙酮[methadone]作为对其疼痛情况比接受其他阿片类药物患者治疗观察到在临床试验中有较高频与阿片类戒断相关胃肠道不良反应[见不良反应 (6.1)]。对血脑屏障有破坏患者可能处在对阿片类戒断风险增加或减低镇痛。

在这类患者当使用 MOVANTIK 考虑总体风险-获益图形。

在这类患者中监视阿片类戒断症状。

6 不良反应

在说明书中其他处描述严重和重要不良反应包括：

胃肠道穿孔[见警告和注意事项 (5.1)]

阿片类戒断[见警告和注意事项 (5.2)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

下面描述数据反映在临床试验中在 1497 例暴露于 MOVANTIK 患者，包括 537 例患者暴露大于 6 个月，和 320 例患者暴露共 12 个月。

在表 1 中描述安全性数据是来自在有阿片-诱导便秘[OTC]和非-癌症相关疼痛患者中两项双盲，安慰剂-对照试验(研究 1 和 2) [见临床研究 (14)]。

研究 3(n=302)是一项安全性延伸研究允许来自研究 1 患者继续相同盲态治疗共另外 12 周。对研究 3 中患者安全性数据与表 1 中列出相似。

研究 4(n=844)是一项 naloxegol 对阿片-诱导便秘[OTC]相比寻常医护治疗(当由研究者确定和除外周边阿片拮抗剂)在有非-癌症相关疼痛患者中的 3 期，52-周，多中心，开放，随机化，平行组，安全性和耐受性研究。在研究 4 纳入人群是与其他研究相似。合格患者以 2:1 比值被随机化对阿片-诱导便秘[OTC]接受或 naloxegol 25 mg 每天 1 次或寻常医护治疗。在寻常医护组中最常使用缓泻药是直肠促进剂(如，比沙可啶[bisacodyl])，口服促进剂(如，番泻叶)，和口服 osmotics (如，聚乙二醇，镁)。在研究 4 中患者安全性数据与表 1 中列出数据相似。

表 1 列出在合并研究 1 和 2 中接受 MOVANTIK 12.5 mg 或 25 mg 患者发生 3%和发生率大于安慰剂不良反应。

表 1. 在有阿片-诱导便秘[OTC]和非-癌症疼痛患者不良反应* (研究 1 和 2)			
不良反应	MOVANTIK 25 mg (n=446)	MOVANTIK 12.5 mg (n=441)	安慰剂 (n=444)
腹痛	21%	12%	7%
腹泻	9%	6%	5%
恶心	8%	7%	5%
胀气	6%	3%	3%
呕吐	5%	3%	4%
头痛	4%	4%	3%
多汗症	3%	<1%	<1%

*不良反应发生在 3%接受 MOVANTIK 12.5 mg 或 25 mg 患者和发生率大于安慰剂。

阿片类戒断

可能的阿片类戒断，被定义为至少三种不良反应潜在地与阿片类戒断相关发生在相同天和是不是所有与胃肠道系统相关，发生小于 1%(1/444)安慰剂受试者，接受 MOVANTIK 12.5 mg 为 1% (5/441)，而接受 MOVANTIK 25 mg 为 3%(14/446)在研究 1 和 2 不管维持阿片治疗。症状包括但不限于多汗症，发冷，腹泻，腹痛，焦虑，易怒，和打哈欠。患者接受美沙酮作为对他们疼痛治疗情况是观察到在研究 1 和 2 有一个较高频胃肠道不良反应比接受其他阿片类药物患者[在 12.5 mg 组 39% (7/18)相比 26% (110/423)；在 25 mg 组 75% (24/32)相比 34% (142/414)]。

7 药物相互作用

7.1 其他药物对 MOVANTIK 的影响

表 2 显示其他药物对 MOVANTIK 的影响。

表 2. 其他药物对 MOVANTIK 的影响

同时药物	作用机制	临床建议
CYP3A4抑制剂		
●强CYP3A4抑制剂(如, 酮康唑, 伊曲康唑[itraconazole], 克拉霉素)	●增加血浆naloxegol浓度和可能增加不良反应的风险[见临床药理学(12.3)]。	●禁忌与强CYP3A4抑制剂使用[见禁忌证(4)]。
●中度CYP3A4 抑制剂(如,地尔硫卓, 红霉素, 维拉帕米)		●避免与中度CYP3A4抑制剂使用; 如不可避免, 减低MOVANTIK剂量至12.5 mg每天1次和监视不良反应[见剂量和给药方法(2.4)]。
●弱CYP3A4抑制剂 (如,奎尼丁, 西咪替丁[cimetidine])	●不期望naloxegol浓度临床意义增加。	●无需调整剂量。
●柚子或柚子汁*	●可能增加血浆naloxegol浓度。	●用MOVANTIK治疗期间避免消耗柚子或柚子汁[见剂量和给药方法(2.1)]。
CYP3A4诱导剂		
●强CYP3A4诱导剂(如, 利福平, 卡马西平[carbamazepine], 圣约翰草)	●显著减低血浆naloxegol浓度和减低MOVANTIK疗效[见临床药理学(12.3)]。	●不建议使用强CYP3A4诱导剂
其他药物相互作用		
●其他阿片拮抗剂	●阿片受体拮抗作用的相加作用潜能和增加阿片类戒断风险	●避免MOVANTIK与另一种阿片拮抗剂使用。

*柚子汁商标和浓度-, 剂量-, 和制备依赖中广泛变动。研究曾显示可分类为一种“强CYP3A 抑制剂”当使用某些制备时(如, 高剂量, 双倍强度)或为一种“中度CYP3A抑制剂”当使用另一种制备物时(如, 低剂量, 单一强度)

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 C

风险总结

在妊娠妇女中没有用 MOVANTIK 适当和对照良好研究。在妊娠期间使用 MOVANTIK 可能促成在胎儿中阿片类戒断由于不成熟的胎儿血脑屏障。妊娠大鼠在器官形成期给予 naloxegol 剂量直至在最大推荐人用剂量时人 AUC(血浆浓度时间曲线下面积)的 1452 倍后未观察到对胚胎胎儿发育影响。在妊娠兔器官形成期时给予 naloxegol 剂量直至在最大推荐人用剂量时人 AUC 的 409 倍后未观察到对胚胎-胎儿发育的影响。妊娠期间只有潜在获益胜过对胎儿潜在风险时才应使用 MOVANTIK。

动物数据

在大鼠总共口服给予直至 750 mg/kg/day naloxegol(在最大推荐人用剂量时人 AUC 的 1452 倍)和在兔中在器官形成期 450 mg/kg/day naloxegol(在最大推荐人用剂量时人 AUC 的 409 倍)对胚胎-胎儿发育未产生不良影响。在大鼠中在器官形成期直至哺乳期口服给予至 500 mg/kg/day (根据体表面积人最大推荐剂量的 195 倍)对分娩或子代无不良影响。

8.3 哺乳母亲

不知道 MOVANTIK 是否存在人乳汁中; 但是, naloxegol 是存在大鼠乳汁和在大鼠幼崽哺乳被吸收。因为对在哺乳婴儿中对严重不良反应潜能, 包括阿片类戒断, 应做出决策终止哺乳或终止药物, 考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

尚未确定 MOVANTIK 在儿童患者中的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

MOVANTIK 的临床研究中受试者总数中, 11 %是 65 岁和以上, 而 2 %是 75 岁和以上。这些受试者和较年轻受试者间未观察到安全性和有效性的总体差别, 而其他报告的临床经验没有确定老年和较年轻患者反应间差别, 但不能除外某些老年个体较大敏感性。

在老年健康日本受试者中与年轻受试者比较 MOVANTIK 暴露较高[见临床药理学(12.3)]。在老年患者中无需剂量调整。

8.6 肾受损

有肌酐清除率(CLcr)值< 60 mL/minute 有些受试者(即, 中度, 严重或终末期肾病)显示与有正常肾功能受试者比较表现出明显较高 naloxegol 全身暴露。对这些高暴露理由不了解。但是, 与全身暴露不良反应风险增加, 建议 12.5 mg 每天 1 次较低起始剂量。在有轻度肾受损患者中无需剂量调整[见剂量和给药方法(2.3), 和临床药理学(12.3)]。

8.7 肝受损

尚未评价严重肝受损(Child-Pugh 类别 C)对 naloxegol 的药代动力学影响。有严重肝受损患者中避免使用 MOVANTIK, 因为未曾测量这些患者给药。对轻度或中度肝受损患者无需调整剂量[见临床药理学(12.3)]。

9 药物滥用和依赖性

9.1 控制物质

Naloxegol 是一种 C-II 控制物质。

9.2 滥用

MOVANTIK 是一种周边作用阿片拮抗剂无滥用风险。

9.3 依赖性

MOVANTIK 是一种周边作用阿片拮抗剂无依赖性风险。

10 药物过量

在一项临床研究有阿片-诱导便秘[OTC]患者每天剂量 50 mg(推荐剂量 2 倍), 给药历时 4 周, 是伴随 GI 不良反应发生率增加, 例如腹痛, 腹泻和恶心。这些不良反应在给药后 1-2 天内发生频繁。

对 naloxegol 无已知的抗毒药。在有肾衰竭患者中一项临床研究注意到透析作为消除措施无效。

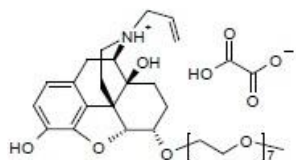
如一例用阿片类治疗患者接受过量 naloxegol, 应密切监视患者阿片类戒断症状的潜在证据例如发冷, 流鼻涕, 出汗或中枢镇痛作用逆转。根据阿片类戒断症状的程度治疗, 包括血压和心率变化, 和对镇痛的需求。

11 一般描述

MOVANTIK(naloxegol), 一种阿片拮抗剂, 含 naloxegol 草酸盐作为活性成分(Naloxegol 是纳洛酮[naloxone]的聚乙二醇化[PEGylated]衍生物。)

对 naloxegol 草酸盐的化学名是:

(5,6)-17-allyl-6-(2,5,8,11,14,17,20-heptaaxadocosan-22-yloxy)-4,5-epoxymorphinan-3,14-diol 草酸盐。
结构式为:



Naloxegol 草酸盐的经验式是 C₃₄H₅₃N₀O₁₁•C₂H₂O₄ 和分子量为 742。

Naloxegol 草酸盐是一种白色至灰白色粉, 跨越生理 pH 范围有高水溶性。

MOVANTIK(naloxegol)片为口服使用分别含 14.2 mg 和 28.5 mg 的 naloxego 草酸盐, 等同于 12.5 mg 和 25 mg 的 naloxegol。

片芯的赋形剂是: 甘露醇, 微晶纤维素, 羧甲基纤维素钠, 硬脂酸镁, 和没食子酸丙酯。 在片外层赋形剂是: 羟丙甲纤维素, 二氧化钛, 聚乙二醇, 氧化铁红, 和氧化铁黑。

12 临床药理学

12.1 作用机制

Naloxegol 是一种阿片拮抗剂结合在 μ -阿片受体。当在推荐剂量水平给药时, naloxegol 功能作为一种外周作用 μ -阿片受体拮抗剂在组织中例如胃肠道, 因此减低阿片类药物的便秘效应。

Naloxegol 是纳洛酮聚二醇化衍生物，和对 P-糖蛋白转运蛋白(P-gp)的底物。还有，在 naloxegol 中聚乙二醇部分的存在减低其被动通透性当与纳洛酮比较。由于减低通透性和的增加外排 naloxegol 跨越血脑屏障，与 P-gp 底物相关性质，预计在推荐剂量水平，naloxegol 的 CNS 穿透是可忽略不计限制与中枢性介导阿片类镇痛干扰潜能。

12.2 药效动力学

阿片类药物使用诱导胃肠道运动和通过的减慢。通过 naloxegol 抑制阿片类胃肠道 μ -阿片受体的拮抗作用延迟胃肠通过时间。

对心肌复极的影响

一项随机化，双盲，4-因素交叉彻底 QTc 延长研究用莫西沙星[moxifloxacin]作为阳性对照，Naloxegol 单次 25 mg 治疗剂量或一个 150 mg 剂量(最大推荐剂量 6 倍)，与安慰剂比较对 QTc 间期没有影响，安慰剂和 naloxegol 25 或 150 mg 间在心率，RR，PR，和 QRS ECG 间隔变化相似。

暴露反应分析

对不良事件暴露-反应分析显示跨越剂量范围 12.5 mg 至 25 mg 1 天 1 次随 naloxegol 暴露增加经受腹痛概率增加。在临床试验中利用反应的定义对疗效进行暴露-反应分析[见临床研究(14)] 表明在这个剂量范围反应相似。

12.3 药代动力学

吸收

口服给药后，MOVANTIK 被吸收与峰浓度(C_{max})在小于 2 小时实现。大多数受试者，在第一个峰后约 0.4 至 3 小时观察到 naloxegol 的第二个血浆浓度峰。跨越评价的剂量范围，血浆峰浓度和血浆浓度时间曲线下面积(AUC)以剂量正比例或几乎剂量正比例方式增加。每天多次剂量 naloxegol 积蓄低。

食物效应

高脂晚餐增加 naloxegol 吸收的程度和速率。C_{max} 和 AUC 分别约增加 30%和 45%。在临床试验中，naloxegol 是在早晨首次餐前约 1 小时空腹给药。

分布

在健康志愿者跨越给药组和研究，末端相期间平均表现分布容积(V_z/F)范围从 968 至 2140 L。在人中 naloxegol 的血浆蛋白结合是低(\sim 4.2 %)。

代谢

Naloxegol 主要被 CYP3A 酶系统代谢。在人类中一项物料平衡研究，在血浆，尿和粪中总共鉴定 6 个代谢物。这些是通过 N-脱烷基化，O-去甲基化，氧化和 PEG 链的部分丢失形成代谢物。人代谢数据提示缺乏主要代谢物。尚未确定代谢物在阿片受体处的活性。

排泄

放射性-标记的 naloxegol 的口服给药后，在粪和尿中回收总给药剂量的分别 68%和 16%。在尿中排泄的母体 naloxegol 占总给药剂量小于 6%。注意到在粪中放射性的约 16%是未变化的 naloxegol，而其余归因于代谢物。因此，对 naloxegol 肾排泄是次要的清除途径。在一项临床药理学研究中，在治疗剂量范围 naloxegol 的半衰期范围从 6 至 11 小时。

特殊人群

肾受损：

在有肾受损(RI)受试者被分类为中度(n=8)，严重(n=4)，或肾病终末期(ESRD)尚未用透析(n=4)，和与健康受试者(n=6)比较中研究肾受损对 25 mg 单次口服剂量 MOVANTIK 的药代动力学的影响。大多数肾受损(RI)受试者(6/8 有中度 RI，3/4 有严重 RI，和 3/4 有 ESRD)有血浆 naloxegol 药代动力学与健康受试者有可比的药代动力学。有肾受损其余个体与对照组比较显示较高 naloxegol 暴露(直至 10-倍)。对这些高暴露理由不知道。

这项研究还包括 8 例用血液透析的 ESRD 患者。在这些受试者 naloxegol 的血浆浓度与有正常肾功能健康志愿者相似，当 MOVANTIK 被给予血液透析或前-或后[见剂量和给药方法(2.3)，特殊人群中使用(8.6)，和药物过量(10)]。

肝受损

在有轻度和中度肝受损受试者(Child-Pugh 类别 A 和 B；n = 8 每组)与有正常肝功能受试者(n = 8)比较，单次 25 mg 口服剂量 MOVANTIK 给予后观察到 naloxegol 的 AUC 略微减低。没有评价严重肝受损(Child-Pugh 类别 C)对 naloxegol 药代动力学的影响[见特殊人群中使用(8.7)]。

年龄

在健康老年日本受试者 (n = 6) 多次每天给予 naloxegol (25 mg) 后见到均数 C_{max, ss} 和 AUC_{ss} 值约大于年轻健康受试者 (n = 6) 得到数值 45% 和 54%。

性别

对 naloxegol 的药代动力学没有性别影响。

种族

在临床试验中，高加索受试者与其他种族比较时表现出 naloxegol AUC 较高约 20%。

药物相互作用研究

MOVANTIK 对其他药物的影响

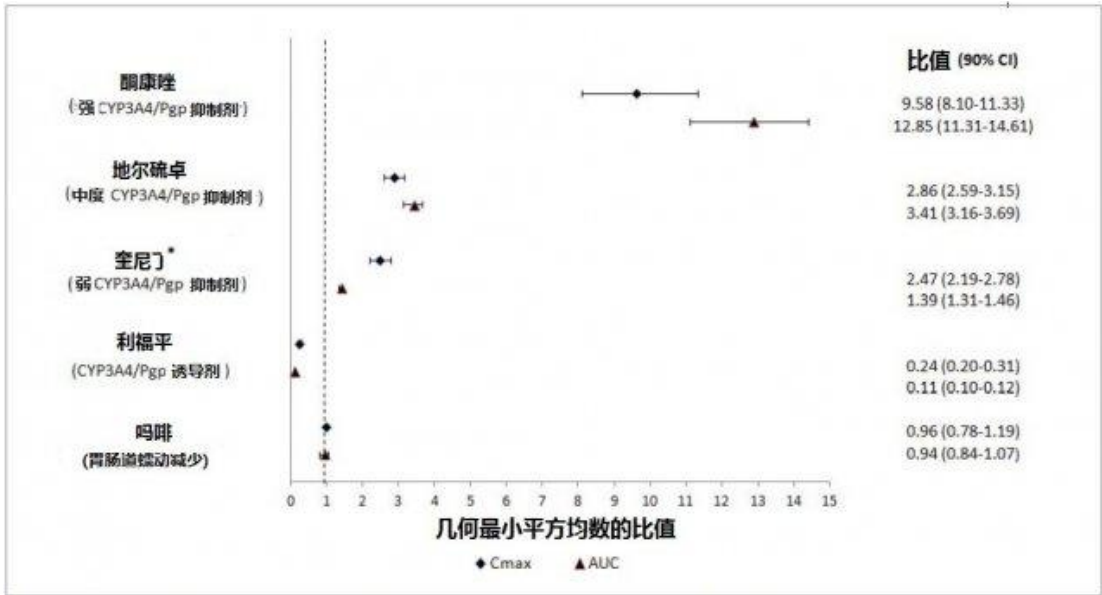
在体外研究在临床上相关浓度，naloxegol 对 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 或 CYP2C19 的活性没有显示显著抑制性影响，对 CYP1A2, CYP2B6 或 CYP3A4 的活性也没有显著诱导作用。因此预计 MOVANTIK 也不改变被这些酶代谢药物的同共给药的代谢清除。Naloxegol 不是 P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 和 OATP1B3 的抑制剂。

在健康受试者静脉接受吗啡 [morphine] 5 mg/70 kg，单剂量 MOVANTIK 范围从 8 mg 至 1000 mg 被同时给予每剂量队列有 5 至 6 例受试者。随 MOVANTIK 剂量增加，与单独给予吗啡比较，吗啡暴露没有增加或减低趋势。合并数据的分析表明 MOVANTIK 对吗啡及其主要循环代谢物的全身暴露没有有意的影响。

其他药物对 MOVANTIK 的影响

Naloxegol 是主要被 CYP3A 酶代谢和是 P-gp 转运蛋白的底物。图 1 中总结共同给药对 naloxegol 药代动力学的影响 [见药物相互作用 (7.1)]。

每天 1 次口服给药 400 mg 酮康唑，每天 1 次口服给药 600 mg rifampicin 和每天 1 次口服给药 240 mg 地尔硫卓 (作为缓释制剂) 在引起药物多次给药后和稳态暴露时研究对 25 mg MOVANTIK 的药代动力学的影响。引起药物 600 mg 口服给药奎尼丁 [quinidine] 和静脉吗啡 (5 mg/70 kg) 单次给药后研究对 25 mg MOVANTIK 药代动力学的影响。



* 奎尼丁由于其对 P-gp 转运蛋白的影响增加 naloxegol C_{max} 2.5 倍；AUC 增加 1.4 倍；无需调整剂量。

图 1：同共给药药物对 Naloxegol 的药代动力学的影响

对 MOVANTIK 与改变胃 pH 药物 (如，抗酸药，质子泵抑制剂) 未进行药物相互作用研究。

同时使用基于生理学药代动力学模型分析，提示单次口服 25 mg 剂量 MOVANTIK 与一个中度 CYP3A 诱导剂依非韦伦 [efavirenz] (400 mg 1 天 1 次) 同共给药后 naloxegol 的暴露与单独 12.5 mg MOVANTIK 后 naloxegol 的暴露相似。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

癌发生

在 CD-1 小鼠中一项 104-周致癌性研究，在口服雄性剂量直至 100 mg/kg/day naloxegol 和雌性 160 mg/kg/day (对雄性和雌性小鼠分别是人类最大推荐剂量时人 AUC 的 43 和 27 倍)不是致肿瘤性。在 Sprague-Dawley 大鼠中一项致癌性研究，naloxegol 被口服给予在剂量 40，120，和 400 mg/kg/day 共至少 93 周。在雌性大鼠中 Naloxegol 不致肿瘤增加。在雄性大鼠中，观察到在 400 mg/kg/day (在最大推荐人用剂量时人类 AUC 的 818 倍)观察到在睾丸中间质(Leydig)细胞腺瘤增加。对肿瘤发生率，未观察到效应水平在雄性大鼠中是 120 mg/kg/day 和在雌性大鼠中为 400 mg/kg/day (对雄性和雌性大鼠分别是在最大推荐人用剂量时人类 AUC 的 246 和 1030 倍)。在大鼠中 Leydig 细胞肿瘤被认为与人类可能不相关。

突变发生

Naloxegol 不是遗传毒性在体外细菌回复突变(Ames)试验，小鼠淋巴瘤 TK+/-突变试验，或体内小鼠微核试验。

生育力受损

被发现 Naloxegol 在雄性和雌性大鼠中在口服剂量至 1000 mg/kg/day (大于最大推荐人用剂量时人类 AUC 的 1000 倍)对生育力或生殖性能没有影响。

14 临床研究

在两项重复，随机化，双盲安慰剂-对照试验(研究 1 和研究 2)在有阿片-诱导便秘(OIC)和非-癌症相关疼痛患者中评价 MOVANTIK 的安全性和疗效。

患者纳入前接受一种阿片类药物吗啡等同物每天剂量 30 和 1,000 mg 间共至少四周和自身-报告有阿片-诱导便秘 [OIC] 是参加合格。通过一个两周磨合期确证阿片-诱导便秘 [OIC] 和被定义为平均每周 <3 自发性排便 (SBMs) 与至少 25% 的自发性排便 [SBMs] 伴随一种或更多以下情况：(1) 费力，(2) 硬或粒状粪便；和 (3) 有不完全排空的感觉。一种自发性排便 [SBM] 被定义为在过去 24 小时内没有用救援缓泻药而排便 (BM)。跨越两周磨合期患者有零次 [0] 排便 (BM)s 或跨越两周磨合期在一周中 (0 次自发性排便 [SBMs] 在其他周有 4 次自发性排便 [SBMs]) 有自发性排便 [SBMs] 不均匀分布患者被排除。研究自始至终 (包括两周磨合期)，患者被禁止使用缓泻药除了比沙可啶救援通便 (如他们没有排便 (BM) 共 72 小时) 和一次性使用灌肠 (如 3 剂比沙可啶后仍无排便 (BM))。

在这些研究中不纳入被怀疑有对血脑屏障临床上重要破坏患者。

在研究 1 中总共 652 例患者和研究 2 中 700 例患者被以 1:1:1 比值随机化接受 12.5 mg 或 25 mg 的 MOVANTIK 或安慰剂每天 1 次共 12 周。

在这些两项研究受试者平均年龄为 52 岁，10% 和 13% 分别是 65 岁或以上，61% 和 63% 分别为妇女，和在研究 1 和 2 分别 78% 和 80% 是白种人。

在研究 1 和 2 中背痛是疼痛最常见理由 (分别 56% 和 57%)；关节炎 (分别 10% 和 10%) 和关节痛 (分别 3% 和 5%) 是其他突出理由。纳入前，患者曾使用他们的当前阿片平均共 3.6 和 3.7 年。参加研究 1 和 2 患者正在用宽广范围的阿片类药物。基线均数阿片类药物每天等同剂量为每天 140 和 136 mg。

据报道在研究 1 和 2 二者中 71% 患者纳入前两周内至少有 1 次使用 1 种或更多缓泻药。

主要终点是反应被定义为：每周 3 次自发性排便 [SBMs] 和每周从基线变化 1 次自发性排便 [SBM] 共至少 9/12 研究周和 3/4 末周。

在研究 1 和研究 2，对 25 mg MOVANTIK 治疗组相比安慰剂对主要终点有统计显著差别 (见表 3)。在研究 1 中对 12.5 mg 治疗组相比安慰剂观察到统计显著性但在研究 2 中没有 (见表 3)。

表 3. 主要终点：反应# (研究 1 和 2)

	研究1		
	安慰剂 (N = 214)	12.5 mg (N = 213)	25 mg (N = 214)
患者反应, n (%)	63 (29%)	87 (41%)	95 (44%)
治疗差别 (MOVANTIK-安慰剂)	--	11.4%	15.0%
95%可信区间	--	(2.4%, 20.4%)	(5.9%, 24.0%)
p-值	--	0.015*	0.001*
	研究2		
	安慰剂 (N = 232)	12.5 mg (N = 232)	25 mg (N = 232)
患者反应, n (%)	68 (29%)	81 (35%)	92 (40%)
治疗差别(MOVANTIK-安慰剂)	--	5.6%	10.3%
95%可信区间	--	(-2.9%, 14.1%)	(1.7%, 18.9%)
p-值	--	0.202	0.021*

*反应被定义为：每周3次自发性排便[SBMs]和从基线变化每周1次自发性排便[SBM]共至少9 /12研究周和3/4末周。*统计显著性：根据Cochran-Mantel-Haenszel检验的p-值。

在研究 1 和研究 2 中一个次要终点是有阿片-诱导便秘[OTC]症状缓泻剂使用者反应。在这些两项研究中这个亚组分别占总患者的 55%和 53%。这些患者(用给药研究者问卷确定)，纳入前，曾报道使用缓泻剂至少 4/14 过去天用至少一种以下阿片-诱导便秘[OTC]症状中度，严重或非常严重程度：不完全排便，便秘，费力，或需要去排便的感觉但不能排便。在这个亚组中，在研究 1 和 2 中，被报道 42%和 50%在每天基础上使用缓泻药。在每天基础上使用的缓泻药最频繁报道的是大便软化剂(18%和 24%)，促进剂[stimulants](16%和 18%)，和聚乙二醇(6%和 5%)。在纳入前 14 天期间任何时间被报道 31%和 27%使用两种缓泻剂类别。最常报道的组合是促进剂和大便软化剂(10%和 8%)。在研究 1 中，在这个亚组中用 MOVANTIK 12.5 mg 与安慰剂比较(43%相比 29%；p=0.03)和用 MOVANTIK 25 mg 与安慰剂比较(49%相比 29%；p=0.002)反应患者百分率统计显著较高。在研究 2 中，用 MOVANTIK 25 mg 与安慰剂比较(47%相比 31%；p=0.01)在这个亚组中反应患者百分率统计显著较高。在研究 2 中因为对 MOVANTIK 12.5 mg 相比较安慰剂主要终点没有显著意义，没有测试次要终点。

另一个次要终点是至首次给药后自发性排便[SBM]时间。用 MOVANTIK 25 mg 与安慰剂比较至首次给药后自发性排便[SBM]时间显著较短在两项研究 1(p <0.001)和研究 2 (p <0.001)，而对 MOVANTIK 12.5 mg 当与安慰剂比较至首次给药后自发性排便[SBM]时间在研究 1 (p <0.001)。对研究 1，至首次药后自发性排便[SBM]中位时间用 MOVANTIK 25 mg, MOVANTIK 12.5 mg, 和安慰剂分别为 6, 20, 和 36 小时。对研究 2，用 MOVANTIK 25 mg 和安慰剂至首次药后自发性排便[SBM]中位时间分别为 12 和 37 小时。这些分析不包括研究 2 中 not include the results for MOVANTIK 12.5 mg 相比较安慰剂结果因为两项研究主要终点中统计不显著。在两项研究中，接受 MOVANTIK 25 mg 和 MOVANTIK 12.5 mg 患者在首次给药后 24 小时内分别 61-70%和 58%有自发性排便[SBM]。

第三个次要终点是治疗组间对每周有至少 1 次自发性排便[SBM]但不多于 3 次自发性排便[SBM]评价从基线变化的每周平均天数。MOVANTIK 25 mg(研究 1 和研究 2)和 MOVANTIK 12.5 mg (研究 1)和安慰剂间，有每天 1 至 3 次自发性排便[SBM]平均超过 12 周每周天数有显著差别。

16 如何供应/贮存和处置

MOVANTIK(naloxegol)片被供应如下：

NDC 0310-1969-30: 12.5 mg, 30 片瓶

NDC 0310-1969-90: 12.5 mg, 90 片瓶

NDC 0310-1969-39: 12.5 mg, 100 片单位剂量吸塑纸盒(只为 HUD)

NDC 0310-1970-30: 25 mg, 30 片瓶

NDC 0310-1970-90: 25 mg, 90 片瓶

NDC 0310-1970-39: 25 mg, 100 片单位剂量吸塑纸盒(只为 HUD)

贮存

贮存 MOVANTIK 在 20-25° C(68-77° F)。外出允许至 15-30° C (59-86° F)[见 USP 控制室温]。

17 患者咨询资料

劝告患者阅读 FDA-批准的患者说明书(用药指南)。

给药

劝告患者：

- 开始 MOVANTIK 前终止所有维持润肠通便治疗。如用 MOVANTIK 三天后疗效欠佳需要时可使用缓泻药。
- 在当天首次餐前至少 1 小时空腹或餐后 2 小时服用 MOVANTIK。
- 整吞片，不要压碎或咀嚼。
- 终止 MOVANTIK 如用阿片类痛药物也被终止治疗。
- 用 MOVANTIK 治疗期间避免耗费柚子或柚子汁。
- 告知其卫生保健提供者如他们的阿片类痛药物被终止。
- 告知其卫生保健提供者如他们不能耐受 MOVANTIK，所以可考虑剂量调整。

药物相互作用

劝告患者告诉他们的卫生保健提供者当他们开始或停止用任何同时药物。用 MOVANTIK 禁忌强 CYP3A4 抑制剂(如克拉霉素，酮康唑)，和改变 MOVANTIK 暴露其他 CYP3A4 酶调节药物[见禁忌证(4)和药物相互作用(7.1)]。

胃肠道穿孔

劝告患者终止 MOVANTIK 和要及时求医如他们发生不寻常严重，持续或恶化腹痛。

阿片类戒断

劝告患者当服用 MOVANTIK 时，可能发生与阿片类戒断一致的症状集群包括出汗，发冷，腹泻，腹痛，焦虑，烦躁，和打哈欠。告知患者用美沙酮对他们的疼痛条件作为治疗他们可能比患者接受其他阿片类药物更容易胃肠道不良反应例如腹痛和腹泻可能与阿片类戒断相关。。

妊娠

劝告有生殖潜能女性，成为妊娠或正在计划成为妊娠妊娠期间由于血脑屏障未发育使用 MOVANTIK 可能促使在胎儿阿片类戒断。

哺乳

劝告正在哺乳女性治疗用 MOVANTIK 期间由于对在哺乳婴儿中阿片类戒断潜能反对哺乳。