

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Moventig 12,5 mg filmovertukne tabletter
Moventig 25 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Moventig 12,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder naloxegoloxalat svarende til 12,5 mg naloxegol.

Moventig 25 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder naloxegoloxalat svarende til 25 mg naloxegol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Moventig 12,5 mg filmovertrukken tablet (tablet).

Oval, 10,5 x 5,5 mm, lyserød tablet.

Moventig 25 mg filmovertrukken tablet (tablet).

Oval, 13 x 7 mm, lyserød tablet.

Tabletterne er præget med "nGL" på den ene side og tabletstyrken på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Moventig er indiceret til behandling af opioidinduceret obstipation hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på laksantia.

Se definitionen af utilstrækkeligt respons på laksantia i pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Moventig er 25 mg én gang dagligt.

Moventig kan anvendes med eller uden laksantia. Behandling med Moventig skal ophøre, når behandling med systemisk opioid seponeres.

Særlige populationer

Ældre

Det anbefales ikke at justere dosis på baggrund af alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Startdosen til patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens er 12,5 mg. Hvis der opstår bivirkninger med indvirkning på tolerancen, bør naloxegol seponeres. Dosen kan øges til 25 mg, hvis 12,5 mg er veltolereret af patienten (se pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild nyreinsufficiens.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens.

Sikkerhed og virkning er ikke fastlagt hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Brug hos patienter med svær leverinsufficiens er frarådet.

CYP3A4-hæmmere

Startdosen til patienter, der tager moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. diltiazem, verapamil) er 12,5 mg én gang dagligt. Dosen kan øges til 25 mg, hvis 12,5 mg er veltolereret af patienten (se pt. 4.5).

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter, der tager svage CYP3A4-hæmmere (f.eks. alprazolam, atorvastatin) (se pkt. 4.5).

Patienter med cancerrelaterede smerter

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med cancerrelaterede smerter (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Naloxegols sikkerhed og virkning hos børn i alderen <18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse

For patientens velværes skyld anbefales det, at Moventig tages om morgenen for at undgå afføring midt om natten.

Moventig skal tages på tom mave mindst 30 minutter før dagens første måltid eller 2 timer efter dagens første måltid.

Til patienter, der ikke er i stand til at synke tabletten hel, kan den knuses til pulver og blandes i et halvt glas vand (120 ml) og drikkes straks. Glasset skal skylles med yderligere et halvt glas vand (120 ml), og indholdet skal drikkes. Se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger om administration via nasogastrisk sonde.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1 eller over for andre opioidantagonister.

Gastrointestinal obstruktion

Patienter med kendt eller mistænkt gastrointestinal (GI) obstruktion eller patienter med øget risiko for tilbagevendende obstruktion på grund af muligheden for GI-perforation (se pkt. 4.4).

Sygdomme hos patienter med cancersmerter

- Patienter med underliggende cancer, som har øget risiko for GI-perforation, såsom patienter med:
 - underliggende maligniteter i mave-tarm-kanalen eller peritoneum
 - tilbagevendende eller fremskreden ovariecancer
 - behandling med vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)-hæmmer.

Stærke CYP3A4-hæmmere

Samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. clarithromycin, ketoconazol, itraconazol eller telithromycin; proteasehæmmere såsom ritonavir, indinavir eller saquinavir; grapefrugtjuice i store mængder) se pkt. 4.5.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tilstande med øget risiko for gastrointestinal perforation

Efter markedsføringen er der rapporteret om tilfælde af gastrointestinal (GI) perforation, herunder dødelige tilfælde, hvor naloxegol blev anvendt til patienter med en øget risiko for GI-perforation. Naloxegol må ikke anvendes til patienter med kendt eller mistanke om GI-obstruktion eller til patienter med en øget risiko for tilbagevendende obstruktion eller til patienter med en underliggende cancer, som har en øget risiko for gastrointestinal perforation (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed med hensyn til brug af naloxegol hos patienter med en hvilken som helst tilstand, der kan resultere i nedsat integritet af mave-tarm-kanalens væg (f.eks. svær ulcus pepticum, Crohns sygdom, aktiv eller tilbagevendende diverticulitis, infiltrerende maligniteter i mave-tarm-kanalen eller peritonealmetastaser). Der skal tages hensyn til den samlede benefit/risk-profil hos hver enkelt patient. Patienter bør rådes til at seponere behandlingen med naloxegol og omgående underrette deres læge, hvis de udvikler usædvanligt svære eller vedvarende mavesmerter.

Klinisk betydelige beskadigelser af blod-hjernebarrieren

Naloxegol er en perifert virkende my-opioidreceptorantagonist med begrænset adgang til centralnervesystemet (CNS). Det er vigtigt, at blod-hjernebarrieren er intakt for at minimere optagelsen af naloxegol i CNS.

Patienter med klinisk betydelige beskadigelser af blod-hjernebarrieren (f.eks. primære hjernemaligniteter, CNS-metastaser eller andre inflammatoriske tilstande, aktiv multipel sklerose, fremskreden Alzheimers sygdom osv.) blev ikke inkluderet i de kliniske studier og kan have en risiko for, at naloxegol går ind i CNS. Naloxegol skal ordineres med forsigtighed til sådanne patienter under hensyntagen til deres individuelle benefit/risk-forhold, og de skal holdes under observation for potentielle CNS-virkninger, såsom symptomer på opioidabstinens og/eller forstyrrelser i opioidmedieret analgesi.

Hvis der opstår tegn på opioidmedierede forstyrrelser i analgesi eller opioidabstinens, skal patienten instrueres i at seponere Moventig og kontakte lægen.

Samtidig brug af methadon

I kliniske studier var der en højere forekomst af GI-bivirkninger (såsom mavesmerter og diarré) hos de patienter, der tog methadon som primær behandling for deres smertetilstand, end hos de patienter, der ikke fik methadon.

I nogle få tilfælde blev der set symptomer, der tydede på opioidabstinens ved indtagelse af naloxegol 25 mg hos patienter, der tog methadon for deres smertetilstand. Dette blev set hos en større andel af de patienter, der tog methadon, end hos de patienter, der ikke tog methadon.

Patienter, der tog methadon til behandling af opioidafhængighed blev ikke inkluderet i det kliniske udviklingsprogram, og der skal udvises forsigtighed ved brug af naloxegol hos sådanne patienter.

Gastrointestinale bivirkninger

Der er rapporteret om svære mavesmerter og diarré i kliniske studier med en 25 mg-dosis. Disse virkninger indtrådte typisk kort tid efter opstart af behandlingen.

Hos de patienter, der tog en 25 mg-dosis, var der en højere forekomst af seponering på grund af diarré (0,7 % med placebo kontra 3,1 % med naloxegol 25 mg) og mavesmerter (hhv. 0,2 % kontra 2,9 %), end hos de patienter, der tog placebo. Patienter skal rådes til omgående at indberette svære, vedvarende eller forværrede symptomer til deres læge.

Det kan overvejes at nedsætte dosen til 12,5 mg hos patienter, der oplever svære GI-bivirkninger afhængigt af den individuelle patients respons og tolerance.

Opioidabstinenssyndrom

Der er rapporteret om tilfælde af opioidabstinenssyndrom i det kliniske program for naloxegol (DSM-5).

Opioidabstinenssyndrom er et symptomkompleks med tre eller flere af følgende tegn eller symptomer: dysfori, kvalme eller opkastning, muskelsmerter, tåresekretion eller rinorré, pupiludvidelse eller piloarrektio eller svedtendens, diarré, gaben, feber eller insomni. Opioidabstinenssyndrom udvikles typisk i løbet af nogle minutter til adskillige dage efter administration af en opioidantagonist.

Hvis der er mistanke om opioidabstinenssyndrom, skal patienten seponere Moventig og kontakte sin læge.

Patienter med kardiovaskulære sygdomme

I kliniske interventionsstudier med naloxegol blev patienter med nyligt myokardieinfarkt (inden for 6 måneder), symptomatisk kongestivt hjertesvigt, åbenlys kardiovaskulær sygdom i anamnesen eller patienter med et QT-interval ≥ 500 msek ikke undersøgt (se pkt. 5.1). Moventig skal anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter.

I et QTc-studie udført med naloxegol hos raske frivillige blev der ikke set tegn på forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 5.1).

CYP3A4-induktorer

Naloxegol er frarådet til patienter, der tager stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, hypericum perforatum) (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hæmmere

For oplysninger vedrørende samtidig brug af CYP3A4-hæmmere: se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5.

Nyreinsufficiens

Startdosen til patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens er 12,5 mg. Hvis der opstår bivirkninger med indvirkning på tolerancen, bør naloxegol seponeres. Dosen kan øges til 25 mg, hvis 12,5 mg er veltolereret af patienten (se pkt. 4.2 og 5.2).

Svær leverinsufficiens

Naloxegol er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens. Det frarådes at anvende naloxegol hos sådanne patienter.

Moventig indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 12,5 mg / 25 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktion med CYP3A4-hæmmere og -induktorer

Interaktion med stærke CYP3A4-hæmmere

I et ikke-randomiseret overkrydsningsstudie med åben behandling, faste sekvenser, 3 perioder og 3 behandlinger til evaluering af virkningen af flere doser af ketoconazol på farmakokinetikken af enkelt-dosis-naloxegol, resulterede samtidig administration af ketoconazol og naloxegol i en 12,9-folds (90 % CI: 11,3-14,6) stigning i AUC af naloxegol og i en 9,6-folds stigning i C_{max} af naloxegol (90 % CI: 8,1-11,3), sammenlignet med administration af naloxegol alene. Derfor er samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Grapefrugtjuice er klassificeret som en potent CYP3A4-hæmmer, når det indtages i store mængder. Der foreligger ingen data vedrørende samtidig brug af naloxegol og grapefrugtjuice. Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice under behandling med naloxegol bør generelt undgås og bør kun overvejes efter konsultation med en læge (se pkt. 4.3).

Interaktion med moderate CYP3A4-hæmmere

I et ikke-randomiseret overkrydsningsstudie med åben behandling, faste sekvenser, 3 perioder og 3 behandlinger til evaluering af virkningen af flere doser af diltiazem på farmakokinetikken af enkeltdosis-naloxegol, resulterede samtidig administration af diltiazem og naloxegol i en 3,4-folds (90 % CI: 3,2-3,7) stigning i AUC af naloxegol og i en 2,9-folds stigning i $C_{\max}$ af naloxegol (90 % CI: 2,6-3,1), sammenlignet med administration af naloxegol alene.

Det anbefales derfor at justere dosis af naloxegol ved samtidig administration af diltiazem og andre moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2). Startdosen til patienter, der tager moderate CYP3A4-hæmmere, er 12,5 mg én gang dagligt, og dosen kan øges til 25 mg, hvis 12,5 mg er veltolereret af patienten (se pt. 4.2).

Det er ikke nødvendigt at justere dosen hos patienter, der tager svage CYP3A4-hæmmere.

Interaktion med stærke CYP3A4-induktorer

I et ikke-randomiseret overkrydsningsstudie med åben behandling, faste sekvenser, 3 perioder, 3 behandlinger og enkeltdosis til evaluering af virkningen af flere doser af rifampicin på farmakokinetikken af enkeltdosis-naloxegol, resulterede samtidig administration af rifampicin og naloxegol i en reduktion på 89 % (90 % CI: 88 %-90 %) i AUC af naloxegol og i en reduktion på 76 % i $C_{\max}$ af naloxegol (90 % CI: 69 %-80 %), sammenlignet med administration af naloxegol alene. Derfor er Moventig frarådet hos patienter, der tager stærke CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.4).

Interaktion med P-gp-hæmmere

Der blev udført et dobbeltblindet, randomiseret overkrydsningsstudie i 2 dele på et enkelt center for at evaluere virkningen af quinidin på farmakokinetikken af naloxegol og virkningen af samtidig administration af naloxegol og quinidin på morfininduceret miosis hos raske frivillige. Samtidig administration af Pgp-hæmmeren quinidin resulterede i en 1,4-folds stigning i AUC (90 % CI: 1,3-1,5) og i en 2,4-folds stigning i $C_{\max}$ (90 % CI: 2,2-2,8) af naloxegol. Samtidig administration af naloxegol og quinidin antagoniserede ikke den morfininducerede miosis-effekt, hvilket tyder på, at P-gp-hæmning ikke har nogen betydelig indvirkning på naloxegols evne til at krydse blod-hjernebarrieren i terapeutiske doser.

Da virkningerne af P-gp-hæmmere på naloxegols farmakokinetik var små i forhold til virkningerne af CYP3A4-hæmmere, bør doseringsanbefalingerne for Moventig ved samtidig administration af lægemidler, der forårsager både P-gp- og CYP3A4-hæmning, baseres på CYP3A4-hæmmerens status - stærk, moderat eller svag (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Interaktion med andre opioidantagonister

Anvendelse af naloxegol sammen med en anden opioidantagonist (f.eks. naltrexon, naloxon) bør undgås på grund af risikoen for en additiv virkning af opioid-receptorantagonisme og en øget risiko for opioidabstinens.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data vedrørende brug af naloxegol hos gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved systemiske eksponeringer, der var flere gange højere end de terapeutiske eksponeringsniveauer (se pkt. 5.3).

Der er en teoretisk mulighed for at fremprovokere opioidabstinens hos fostret, hvis der anvendes en opioidreceptorantagonist til en moder, der samtidig er i behandling med et opioid. Det frarådes derfor at anvende naloxegol under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om naloxegol udskilles i human mælk. Tilgængelige toksikologiske data fra rotter har vist, at naloxegol udskilles i mælken (se pkt. 5.3).

Ved brug af terapeutiske doser udskilles de fleste opioider (f.eks. morfin, meperidin, methadon) i modermælken i minimale mængder. Der er en teoretisk mulighed for, at naloxegol kan fremprovokere opioidabstinens hos et ammet spædbarn, hvis moder tager en opioidreceptoragonist. Brug hos ammende mødre frarådes derfor.

Fertilitet

Naloxegols indvirkning på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Der blev ikke set nogen indvirkning af naloxegol på fertiliteten hos han- og hunrotter ved brug af orale doser på op til 1.000 mg/kg pr. dag (over 1.000 gange højere end den humane terapeutiske eksponering (AUC) ved brug af den anbefalede humane dosis på 25 mg/dag).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Moventig påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I samlede data fra kliniske studier er de hyppigst indberettede bivirkninger med naloxegol ($\geq 5\%$): mavesmerter, diarré, kvalme, hovedpine og flatulens. De fleste gastrointestinale bivirkninger blev karakteriseret som milde til moderate, indtrådte tidligt i behandlingen og forsvandt ved fortsat behandling. De blev ofte indberettet med et element af krampende ubehag.

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til hyppighed og systemorganklasse. Hyppighedskategoriene er defineret i henhold til følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger i henhold til systemorganklasse og hyppighed

Systemorgan- klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Nasopharyngitis			
<i>Immunsystemet</i>					Overfølsomhed
<i>Nervesystemet</i>		Hovedpine	Opioidabstinens- syndrom		
<i>Mave-tarm- kanalen</i>	Mavesmerter ^a , diarré	Flatulens, kvalme, opkastning			Gastrointestinal perforation (se pkt. 4.4)
<i>Hud og subkutane væv</i>		Hyperhidrose			

Bemærk: Valget af bivirkninger og deres hyppighed er baseret på 25 mg-dosen.

^a Afspejler den foretrukne MedDRA-term for: "mavesmerter", "øvre mavesmerter", "nedre mavesmerter" og "gastrointestinale smerter".

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Opioidabstinenssyndrom

Naloxegol i terapeutiske doser optages minimalt på tværs af blod-hjernebarrieren. Hos visse patienter er der dog rapporteret om et symptomkompleks, der ligner central opioidabstinens. De fleste af disse tilfælde blev observeret kort tid efter den første administration af lægemidlet og var af mild eller moderat sværhedsgrad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier blev der administreret naloxegol-doser på op til 1.000 mg hos raske forsøgspersoner. Der blev observeret en potentiel CNS-virkning (reversering af opioidforårsaget pupilforsnævring, målt ved pupillometri) hos 1 rask forsøgsperson i gruppen, der fik 250 mg, og hos 1 rask forsøgsperson i gruppen, der fik 1.000 mg. I et klinisk studie med patienter med opioidinduceret obstipation var den daglige dosis på 50 mg forbundet med en øget forekomst af uudholdelige gastrointestinale virkninger (primært mavesmerter).

Der er ingen kendt antidot mod naloxegol, og dialyse var ikke effektivt til elimination i et klinisk studie af patienter med nyresvigt.

Hvis en patient i opioidbehandling får en overdosis af naloxegol, skal patienten overvåges nøje for potentielle tegn på opioidabstinens eller reversering af centralanalgetisk virkning. I tilfælde af kendt eller mistænkt overdosering af naloxegol, skal der iværksættes symptomatisk behandling og overvågning af de vitale funktioner.

Pædiatrisk population

Brug af naloxegol i den pædiatriske population er ikke blevet undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod obstipation, perifere opioidreceptorantagonister, ATC-kode: A06AH03

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Naloxegol er et PEGyleret derivat af my-opioidreceptorantagonisten naloxon. PEGylering reducerer naloxegols passive permeabilitet og gør også stoffet til et substrat for transportproteinet P-gp. På grund af den ringere permeabilitet og øgede effluks af naloxegol på tværs af blod-hjernebarrieren, der er relateret til P-gp-substratets egenskaber, er naloxegols indtrængen i CNS minimal.

In vitro-studier har vist, at naloxegol er en komplet neutral antagonist ved my-opioidreceptoren. Naloxegol virker ved binding til my-opioidreceptorerne i mave-tarm-kanalen og modvirker de underliggende årsager til opioidinduceret obstipation (dvs. reduceret gastrointestinal motilitet, hypertonicitet og øget væskeabsorption som følge af langvarig opioidbehandling).

Naloxegol er en perifert virkende my-opioidreceptorantagonist i mave-tarm-kanalen og reducerer dermed de obstiperende virkninger af opioider uden at påvirke de opioidforårsagede analgetiske virkninger på centralnervesystemet.

Hjerteelektrofysiologi

I et grundigt QT/QTc-studie som defineret ved ICH E14-vejledningen, blev der ikke set nogen klinisk betydelige ændringer i HR-, RR-, QT-, PR- eller QRS-interval eller T-bølgemorfologi. Der blev desuden ikke identificeret nogen sikkerheds- eller toleransproblemer i dette studie op til den højeste anvendte dosis (150 mg). I henhold til ICH E14-vejledningen anses dette studie som et definitivt negativt, grundigt QT-/QTc-studie.

Klinisk virkning og sikkerhed

Opioidinduceret obstipation hos patienter med ikke-cancerrelaterede smerter

Virkningen og sikkerheden af naloxegol hos patienter med opioidinduceret obstipation og ikke-cancerrelaterede smerter blev fastlagt i to kliniske dobbeltblindede, placebokontrollerede replikationsstudier (Kodiac 4 og Kodiac 5). Patienter, der tog orale opioider i en minimumsdosis på 30 morfinmilligramækvivalenter (mme) om dagen i mindst 4 uger inden inklusion og havde selvrapporteret opioidinduceret obstipation, var egnede til deltagelse.

Opioidinduceret obstipation blev bekræftet via en to-ugers indkøringsperiode og defineret som <3 spontane afføringer (spontaneous bowel movements (SBM)) om ugen i gennemsnit og med obstipationssymptomer i forbindelse med mindst 25 % af afføringerne. Det var ikke tilladt for patienterne at anvende laksantia bortset fra bisacodyl som nødlaksativ, hvis de ikke havde haft afføring i 72 timer. SBM var defineret som afføring uden indtagelse af nødlaksantia inden for de sidste 24 timer.

Patienter med en gennemsnitlig smertescore på *Numeric Rating Scale* (NRS) på 7 eller derover blev ikke undersøgt på grund af risikoen for at påvirke effekten som følge af ukontrolleret smerte. Patienter, der havde et QTcF >500 msek. ved screeningen, nyligt myokardieinfarkt (inden for 6 måneder inden randomisering) i anamnesen, symptomatisk kongestivt hjertesvigt eller andre åbenlyse CV-sygdomme, blev udelukket fra de kliniske studier.

Patienter med moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse B eller C) blev udelukket fra de kliniske fase III-studier (Kodiac 4 og 5). Naloxegol er derfor ikke undersøgt hos patienter med opioidinduceret obstipation og moderat eller svær leverinsufficiens.

Begge kliniske studier havde styrken til og var stratificeret således, at mindst 50 % af de patienter, der blev randomiseret til de enkelte behandlingsarme, levede op til baselinekriteriet om utilstrækkeligt respons på laksantia.

Definition af utilstrækkeligt respons på laksantia

For at blive kvalificeret som havende utilstrækkeligt respons på laksantia skulle patienterne i de to uger inden det første studiebesøg have rapporteret om symptomer på opioidinduceret obstipation af mindst moderat sværhedsgrad, selvom de tog mindst en klasse af laksantia i mindst fire dage inden studieperioden.

Virkning

Respons over 12 uger i gruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia

Effektiviteten og virkningsvarigheden blev målt i det primære endepunkt som respons på naloxegol over en 12-ugers behandlingsperiode, hvilket var defineret som ≥ 3 SBM om ugen og en ændring i forhold til baseline på ≥ 1 SBM om ugen i mindst 9 ud af de 12 studieuger og 3 ud af de sidste 4 uger. Det første af tre multiplicitetsbeskyttede sekundære endepunkter var respondentraten efter 12 uger i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia.

Der var en statistisk signifikant forskel med 25 mg-dosen kontra placebo i respondentraten i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia i Kodiac 4 ($p=0,002$) og Kodiac 5 ($p=0,014$). Under multiplicitetsafprøvningsproceduren blev der set statistisk signifikans i forhold til placebo i den behandlingsgruppe, der fik 12,5 mg, i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia i Kodiac 4 ($p=0,028$) men ikke i Kodiac 5 ($p=0,074$). I Kodiac 4 var responsraterne i placebo-, 12,5 mg- og 25 mg-grupperne i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia hhv. 28,8 %, 42,6 % og

48,7 %, mens de tilsvarende responsrater i Kodiak 5 var på hhv. 31,4 %, 42,4 % og 46,8 %. I samlede data fra Kodiak 4 og Kodiak 5 var respondentraterne i undergrupperne med utilstrækkeligt respons på laksantia 30,1 % med placebo, 42,5 % med 12,5 mg-dosen og 47,7 % med 25 mg-dosen, og den relative risiko (95 % CI) for behandlingens virkning kontra placebo var hhv. 1.410(1.106, 1.797) og 1.584(1.253, 2.001) i grupperne med 12,5 mg og 25 mg.

Respons over 12 uger hos patienter med utilstrækkeligt respons på mindst to klasser af laksantia

Responset på naloxegol over 12 uger blev afprøvet i en undergruppe af patienter med utilstrækkeligt respons på mindst to klasser af laksantia svarende til cirka 20 % af de randomiserede patienter. I den samlede analyse af Kodiak 4 og Kodiak 5 (90, 88 og 99 patienter i hhv. placebo-, 12,5 mg- og 25 mg-grupperne) blev der set højere responsrater i denne population med 25 mg-dosen i forhold til placebo ($p=0,040$). Respondenttraterne i denne population var 30 % med placebo, 44,3 % med 12,5 mg og 44,4 % med 25 mg.

Tid til første spontane afføring

I undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia var tiden til første spontane afføring efter indtagelse af første dosis kortere med 25 mg-dosen end med placebo i Kodiak 4 ($p<0,001$) og Kodiak 5 ($p=0,002$). Der blev også påvist en kortere tid til første spontane afføring efter dosering med 12,5 mg-dosen i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia i forhold til placebo i Kodiak 4 ($p=0,002$) og Kodiak 5 ($p<0,001$). I Kodiak 4 var den gennemsnitlige tid til første spontane afføring efter dosering af placebo, 12,5 mg og 25 mg hhv. 43,4 timer, 20,6 timer og 5,4 timer. I Kodiak 5 var de tilsvarende tider til første spontane afføring efter dosering hhv. 38,2 timer, 12,8 timer og 18,1 timer.

Gennemsnitligt antal dage om ugen med mindst en spontan afføring

Der var en stigning i det gennemsnitlige antal dage om ugen med mindst en spontan afføring i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia med 25 mg-dosen i Kodiak 4 og Kodiak 5 ($p<0,001$ i begge studier) og med 12,5 mg-dosen ($p=0,006$ i begge studier).

Forbedring af symptomer på opioidinduceret obstipation

25 mg-dosen i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia forbedrede den rektale anstrengelse (Kodiak 4 $p=0,043$, Kodiak 5 $p<0,001$). Afføringskonsistensen målt på Bristol afføringsskala (Bristol Stool Scale) blev forbedret i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia i Kodiak 5 kontra placebo ($p<0,001$) men ikke i Kodiak 4 ($p=0,156$). 25 mg-dosen i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia øgede det gennemsnitlige antal dage om ugen med mindst 1 fuldstændig spontan afføring i forhold til placebo i begge studier (Kodiak 4 $p=0,002$, Kodiak 5 $p<0,001$).

Endepunktet symptomresponder

En "symptomresponder" var defineret som en patient, der levede op til det 12-ugers respondentkriterie, og som udviste forbedring i de præspecificerede symptomer på opioidinduceret obstipation, og som ikke havde nogen forværring i symptomer. I undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia øgede 25 mg-dosen symptomresponsraten i begge studier i forhold til placebo (Kodiak 4 $p=0,001$, Kodiak 5 $p=0,005$). Symptomresponsraten i undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia i Kodiak 4 var 24,6 % med placebo, 36,5 % med 12,5 mg og 45,3 % med 25 mg, og symptomresponsraterne i Kodiak 5 var hhv. 25,6 %, 33,6 % og 42,7 %.

Spørgeskema til patientvurdering af obstipationssymptomer (PAC-SYM)

I undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia resulterede naloxegol 25 mg-dosen i en større forbedring (ændring i forhold til baseline) end placebo i patienternes totalscore ifm. vurdering af obstipationssymptomer (PAC-SYM) i begge studier efter 12 uger (Kodiak 4 $p=0,023$, Kodiak 5 $p=0,002$). I undergruppen med utilstrækkeligt respons på laksantia resulterede 12,5 mg-dosen også i en større forbedring end placebo i total PAC SYM efter 12 uger i begge studier (hhv. $p=0,020$ og $p=0,001$). Sammenlignet med placebo gav naloxegol 25 mg-dosen også større forbedring (ændring i forhold til baseline) efter uge 12 på PAC-SYM, hvad angik rektaldomænescorer i begge studier ($p=0,004$ og $p<0,001$ i hhv. Kodiak 4 og 5) og afføringsdomænescorer i Kodiak 4 ($p=0,031$) og Kodiak 5 ($p<0,001$). Der var ingen relevant indvirkning på mavesymptomer i nogen af studierne ($p=0,256$ og $p=0,916$ i hhv. Kodiak 4 og 5).

Potentiale for forstyrrelser i opioidmedieret analgesi

Der var ingen klinisk relevante forskelle mellem naloxegol 12,5 mg, 25 mg og placebo i de gennemsnitlige scorer for smerteintensitet, daglig opioiddosis eller opioidabstinens over det 12-ugers studie.

I de kliniske studier af 12 ugers varighed (Kodiac 4 og 5) var hyppigheden af hændelser i form af rygsmerter 4,3 % med naloxegol 25 mg kontra 2,0 % med placebo, og hyppigheden af hændelser i form af ekstremitetssmerter var 2,2 % med naloxegol 25 mg kontra 0,7 % med placebo. I et langsigtet sikkerhedsstudie (Kodiac 8) var hyppigheden af hændelsesrapporter om rygsmerter 8,9 % med naloxegol 25 mg kontra 8,8 % med sædvanlig behandling. Hvad angår ekstremitetssmerter, var hyppigheden med naloxegol 25 mg 3,5 % kontra 3,3 % med sædvanlig behandling.

Sikkerhed og tolerance over en 12-ugers forlængelsesperiode

Kodiac 7 var en 12-ugers sikkerhedsforlængelse, der tillod patienter fra Kodiac 4 at fortsætte med den samme blinde behandling i yderligere 12 uger (placebo, naloxegol 12,5 mg eller 25 mg dagligt). Det primære formål var at sammenligne sikkerheden og tolerancen blandt de tre behandlingsgrupper i yderligere 12 uger (udover observationerne i Kodiac 4) ved hjælp af deskriptiv statistik. I dette studie var naloxegol i doser på 12,5 mg og 25 mg generelt sikre og veltolererede sammenlignet med placebo ved behandling af patienter med opioidinduceret obstipation og ikke-cancerrelaterede smerter.

I alle behandlingsgrupper, herunder placebo, blev de forbedringer i PAC-SYM, der blev set i Kodiac 4, fastholdt hos de patienter, der fortsatte i Kodiac 7.

Langsigtet sikkerhed og tolerance

Kodiac 8 var et 52-ugers randomiseret parallelgruppe- og multicenterstudie i fase III med åben behandling til vurdering af sikkerheden og tolerancen af naloxegol kontra sædvanlig behandling af opioidinduceret obstipation hos patienter med ikke-cancerrelaterede smerter. Det primære formål var at vurdere den langsigtede sikkerhed af og tolerance over for naloxegol 25 mg og at sammenligne med sædvanlig behandling ved hjælp af deskriptiv statistik.

Egnede patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage enten naloxegol 25 mg dagligt eller sædvanlig behandling for opioidinduceret obstipation i 52 uger. De patienter, der fik tildelt sædvanlig behandling, fulgte et laksansbehandlingsregimen for opioidinduceret obstipation, der blev fastlagt af investigatoren på baggrund af dennes bedste kliniske vurdering, eksklusive perifere my-opioid-receptorantagonister.

Ud af de 844 patienter, der blev randomiseret, afsluttede 61,1 % studiet (defineret som fuldførelse af det opfølgende besøg 2 uger efter behandlingsperioden på 52 uger). I dette studie blev i alt 393 og 317 patienter eksponeret for naloxegol 25 mg i hhv. 6 og 12 måneder, hvilket levede op til de specificerede eksponeringskrav.

Langvarig eksponering for naloxegol 25 mg (op til 52 uger) var generelt sikker og veltolereret ved behandling af patienter med opioidinduceret obstipation og ikke-cancerrelaterede smerter. I løbet af den 52-ugers behandlingsperiode var der ingen vigtige uventede forskelle i sikkerheden og tolerancen mellem de grupper, der fik hhv. naloxegol 25 mg og sædvanlig behandling.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Moventig i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved opioidinduceret obstipation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes naloxegol hurtigt, og de maksimale koncentrationer ($C_{\max}$) opnås efter mindre end 2 timer. Hos de fleste patienter blev der set endnu et peak i plasmakoncentrationen af naloxegol cirka 0,4 til 3 timer efter det første peak. Enterohepatisk recirkulation kan være forklaringen, idet der blev set omfattende udskillelse i galden hos rotter.

Indvirkning af føde: Et måltid med højt fedtindhold øgede omfanget og hastigheden af naloxegolabsorptionen. $C_{\max}$ og arealet under plasmakonzentrations-/tidskurven (AUC) steg med hhv. cirka 30 % og 45 %.

Naloxegol som knust tablet, blandet i vand, administreret oralt eller via nasogastrisk (NG) sonde ned i maven, er bioækvivalent med en hel tablet med en gennemsnitlig $t_{\max}$ på 0,75 og 1,50 time (interval 0,23 til 5,02 timer), når den knuste tablet administreres henholdsvis oralt og via nasogastrisk sonde.

Fordeling

Det gennemsnitlige, tilsyneladende distributionsvolumen i den terminale fase (V_z/F) hos raske frivillige rangerede fra 968 til 2.140 liter på tværs af doseringsgrupper og studier. Resultaterne fra et QWBA-studie (Quantitative Whole Body Autoradiography Study) hos rotter og den manglende antagonisme af opiatvirkninger på CNS hos mennesker ved brug af naloxegoldoser under 250 mg tyder på minimal fordeling af naloxegol til CNS.

Plasmaproteinbindingen af naloxegol hos mennesker var lav, og den ubundne fraktion rangerede fra 80 % til 100 %.

Biotransformation

I et massebalancestudie hos mennesker blev der identificeret i alt 6 metabolitter i plasma, urin og fæces. Disse metabolitter repræsenterede over 32 % af den administrerede dosis og blev dannet via N-dealkylering, O-demetylering, oxidering og delvist tab af PEG-kæden. Ingen af metabolitterne var til stede med >10 % af plasmakonzentreringen af moderstoffet eller det totale moderstof- og metabolitrelaterede materiale.

Elimination

Efter oral administration af radioaktivt mærket naloxegol blev hhv. 68 % og 16 % af den totale administrerede dosis genfundet i fæces og urin. Udskillelsen af moderstoffet naloxegol i urinen udgjorde mindre end 6 % af den totale administrerede dosis. Renal udskillelse er dermed en mindre udskillelsesvej for naloxegol.

I kliniske farmakologistudier var halveringstiden af naloxegol i terapeutiske doser 6 til 11 timer.

Linearitet/non-linearitet

På tværs af de vurderede dosisintervaller steg de maksimale plasmakonzentrationer og AUC på dosisproportionel eller næsten dosisproportionel vis.

Særlige populationer

Alder og køn

Alder har en lille indvirkning på farmakokinetikken af naloxegol (stigning i AUC på cirka 0,7 % for hvert års aldersstigning). Der anbefales ingen dosisjustering hos ældre patienter. Patienter over 65 år var repræsenteret i de kliniske fase III-studier.

De kliniske studier af naloxegol omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter over 75 år til at afgøre, hvorvidt de responderer anderledes end yngre patienter. På baggrund af det aktive stofs virkningsmåde er der dog intet teoretisk belæg for, at de skulle være nødvendigt at justere dosis i denne aldersgruppe.

Se pkt. 4.2 vedrørende doseringsanbefalinger hos patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens. Køn har ingen indvirkning på farmakokinetikken af naloxegol.

Race

Race har lille indvirkning på farmakokinetikken af naloxegol (AUC ca. 20 % lavere hos andre grupper end kaukasere), og derfor er det ikke nødvendigt at justere dosis.

Legemsvægt

Eksponeringen for naloxegol blev øget i takt med øget legemsvægt. Forskellene i eksponeringen blev dog ikke anset for at være klinisk relevante.

Nyreinsufficiens

Da den renale clearance udgør en ubetydelig eliminationsvej for naloxegol, var indvirkningen af nyreinsufficiens på farmakokinetikken af naloxegol minimal hos de fleste patienter, uanset sværhedsgrad (dvs. nyreinsufficiens af moderat og svær grad og i slutstadiet). Der blev dog set op til 10-folds stigninger i eksponeringen for naloxegol hos 2 ud af 8 patienter (i grupperne med såvel moderat som svær nyreinsufficiens, men ikke i gruppen med nyreinsufficiens i slutstadiet). Hos sådanne patienter kan nyreinsufficiens have negativ indvirkning på andre udskillelsesveje (lægemiddelmetabolisering i leveren/tarmen etc.) og resultere i højere eksponering.

Startdosen til patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens er 12,5 mg. Hvis der opstår bivirkninger med indvirkning på tolerancen, bør naloxegol seponeres. Dosen kan øges til 25 mg, hvis 12,5 mg er veltolereret af patienten (se pkt. 4.2).

Eksponeringen for naloxegol hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i hæmodialyse var ensartet med eksponeringen hos raske frivillige med normal nyrefunktion.

Leverinsufficiens

Der blev set et fald på under 20 % i AUC og et fald på 10 % i C_{max} hos patienter med mild og moderat leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse A og B).

Indvirkningen af svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) på farmakokinetikken af naloxegol blev ikke vurderet. Brug hos patienter med svær leverinsufficiens er frarådet.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af naloxegol i den pædiatriske population er ikke blevet undersøgt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og fertilitet.

Der blev udført studier af den embryoføtale udvikling hos rotter og kaniner. Der blev set en potentielt behandlingsrelateret stigning i forekomsten af skeletvarianten todelt vertebralt centrum og et enkelt foster med anorchia ved den højeste afprøvede dosis i studiet af den embryoføtale udvikling hos rotter. Der blev noteret en potentielt behandlingsrelateret føtal skeletal misdannelse i form af arcusfusion med den højeste afprøvede dosis i studiet af den embryoføtale udvikling hos kaniner uden maternal toksicitet. I et separat studie af den præ- og postnatale udvikling hos rotter var legemsvægten lavere hos hanungerne efter administration af den høje dosis til moderdyret. Alle disse virkninger blev kun set ved eksponeringer, der blev vurderet at være tilstrækkeligt højere end den maksimale humane eksponering, hvilket tyder på, at de er af ringe relevans i klinisk brug.

Der blev udført karcinogenicitetsstudier af naloxegol hos rotter og mus. Hos hanrotterne blev der set en dosisrelateret stigning i Leydigcelleadenomer og interstitiel cellehyperplasi ved eksponeringer, der blev vurderet at være tilstrækkeligt højere end den maksimale humane eksponering. De observerede neoplastiske forandringer er velkendte hormonelle og centralt medierede virkninger hos rotter, som ikke er relevante for mennesker.

Studier af diende rotter har vist, at naloxegol udskilles i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

mannitol (E421)
cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
croscarmellosenatrium (E468)
magnesiumstearat (E470b)
propylgallat (E310)

Tabletovertræk

hypromellose (E464)
titandioxid (E171)
macrogol (E1521)
jernoxid, rød (E172)
jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/alu-blister.

12,5 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser med 30 og 90 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre.
Pakningsstørrelser med 30 x 1 og 90 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblistre.

25 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser med 10, 30 og 90 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre.
Pakningsstørrelser med 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Blandingen kan også administreres via nasogastrisk (NG) sonde (CH8 eller højere). I sådanne tilfælde kan tabletten knuses til et pulver og blandes med vand (120 ml). Det er vigtigt at skylle NG-sonden igennem med vand efter administration af blandingen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. december 2014
Dato for seneste fornyelse: 23. september 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Piramal Pharma Solutions (Dutch) B.V.

Bargelaan 200

Leiden

2333CW

Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Moventig 12,5 mg filmovertrukne tabletter
naloxegolum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 12,5 mg naloxegol (som naloxegoloxalat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSER)**

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
90 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/962/001 30 filmovertukne tabletter
EU/1/14/962/002 90 filmovertukne tabletter
EU/1/14/962/008 30 x 1 filmovertukne tabletter (enkeltdosis)
EU/1/14/962/003 90 x 1 filmovertukne tabletter (enkeltdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

moventig 12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Moventig 25 mg filmovertrukne tabletter
naloxegolum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg naloxegol (som naloxegoloxalat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSER)**

10 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
90 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/962/004 10 filmovertukne tabletter
EU/1/14/962/005 30 filmovertukne tabletter
EU/1/14/962/006 90 filmovertukne tabletter
EU/1/14/962/009 10 x 1 filmovertukne tabletter (enkeltdosis)
EU/1/14/962/010 30 x 1 filmovertukne tabletter (enkeltdosis)
EU/1/14/962/007 90 x 1 filmovertukne tabletter (enkeltdosis)
EU/1/14/962/011 100 x 1 filmovertukne tabletter (enkeltdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

moventig 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**Perforeret enkeltdosisblister****Ikke-perforeret blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Moventig 12,5 mg tabletter
naloxegolum

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**Perforeret enkeltdosisblister****Ikke-perforeret blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Moventig 25 mg tabletter
naloxegolum

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Moventig 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Moventig 25 mg filmovertrukne tabletter

naloxegol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Moventig
3. Sådan skal du tage Moventig
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Moventig indeholder det aktive stof naloxegol. Det er et lægemiddel, der anvendes til voksne til behandling af forstoppelse, der er specifikt forårsaget af regelmæssig brug af smertestillende lægemidler, der kaldes opioider (f.eks. morfin, oxycodon, fentanyl, tramadol og kodein). Det anvendes, når afføringsmidler ikke har givet tilfredsstillende lindring af forstoppelse.

Opioid-relateret forstoppelse kan resultere i symptomer, såsom:

- mavesmerter
- anstrengelse ved afføring (du skal presse meget hårdt for at få afføringen ud af endetarmen, hvilket også kan forårsage smerter i endetarmsåbningen, når du presser)
- hård afføring (afføringer, der er "hårde som sten")
- ufuldstændig tømning af endetarmen (efter en afføring er der en følelse af, at der stadig er afføring i endetarmen, som skal ud)

Det er påvist i kliniske forsøg; at Moventig øger antallet af afføringer og forbedrer opioidforårsagede forstoppelsessymptomer hos patienter, der tager opioider, der forårsager forstoppelse, og som har prøvet mindst et afføringsmiddel uden at opnå komplet lindring af forstoppelse.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Moventig

Tag ikke Moventig:

- hvis du er allergisk over for naloxegol eller lignende lægemidler eller et af de øvrige indholdsstoffer i Moventig (angivet i afsnit 6).
- hvis dine tarme er, eller der er mistanke om, at de er blokerede, eller hvis du har fået at vide, at du har risiko for, at dine tarme bliver blokeret.
- hvis du har kræft i tarmen eller 'bughinden' (en hinde i maveregionen) eller fremskreden eller tilbagevendende kræft i æggestokkene, eller hvis du tager lægemidler, der anvendes til behandling af kræft, såsom "VEGF-hæmmere" (f.eks. bevacizumab).

- hvis du tager visse andre lægemidler, såsom ketoconazol eller itraconazol (til behandling af svampeinfektioner), clarithromycin eller telithromycin (antibiotika) eller ritonavir, indinavir eller saquinavir (til behandling af hiv).

Brug ikke Moventig, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Moventig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Moventig:

- hvis du har mavesår, Crohns sygdom (en sygdom med betændelse i tarmen), diverticulitis (en anden sygdom med betændelse i tarmen), kræft i tarmen eller 'bughinden' (hinden i maveregionen) eller en anden sygdom, som eventuelt kan beskadige tarmvæggen.
- hvis du for nuværende har usædvanligt stærke, vedvarende eller forværrede mavesmerter.
- hvis den naturlige beskyttelsesbarriere mellem blodkarrene i hovedet og i hjernen (den såkaldte blod-hjerne-barriere) er beskadiget, for eksempel hvis du har kræft i hjernen eller centralnervesystemet, eller hvis du har en sygdom i centralnervesystemet, såsom multipel sklerose eller Alzheimers sygdom. Kontakt omgående lægen, hvis dine smerter ikke lindres med dine opioider, eller hvis du får opioidabstinens (se afsnit 4).
- hvis du tager methadon (se afsnittet nedenfor "Brug af anden medicin sammen med Moventig").
- hvis du har haft et hjertetilfælde inden for de sidste 6 måneder, hvis du har hjertesvigt med daglig stakåndethed eller andre alvorlige problemer med hjertet, som forårsager daglige symptomer.
- hvis du har nyreproblemer – Din læge vil eventuelt ordinere en anden dosis (se afsnittet "Sådan skal du tage Moventig" nedenfor).
- hvis du har en alvorlig leversygdom.

Hvis noget af ovennævnte gælder for dig, eller du er i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Moventig.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, mens du tager Moventig:

- hvis du får stærke, vedvarende eller forværrede mavesmerter. Det kan være et symptom på beskadigelse af tarmvæggen, som kan være livstruende. Kontakt omgående lægen. Du skal måske have en lavere dosis eller stoppe med at tage Moventig.
- hvis din behandling med opioider skal afbrydes i mere end 24 timer.
- hvis du får symptomer på opioidabstinens (se afsnit 4 nedenfor). Kontakt lægen, det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Moventig.

Børn og unge

Moventig er ikke anbefalet til brug hos børn og unge under 18 år, fordi det ikke er blevet undersøgt i disse aldersgrupper.

Brug af anden medicin sammen med Moventig

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Fortæl lægen, hvilke smertestillende opioider, du tager, og i hvilken dosis.

Tag ikke Moventig, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler (se afsnittet "Tag ikke Moventig"):

- ketoconazol eller itraconazol – til behandling af svampeinfektioner
- clarithromycin eller telithromycin - antibiotika
- ritonavir, indinavir eller saquinavir – til behandling af hiv

Tag ikke Moventig, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- andre lægemidler mod forstoppelse (et hvilket som helst afføringsmiddel)

- methadon
- diltiazem eller verapamil (mod forhøjet blodtryk eller brystmerter (angina)). Det kan være, at du skal tage en lavere dosis af Moventig.
- rifampicin (et antibiotikum), carbamazepin (mod epilepsi) eller naturlægemidlet perikon (mod depression). Det kan være, at du skal stoppe med at tage Moventig.
- lægemidler, der kaldes 'opioidantagonister' (såsom naltrexon og naloxon), som anvendes til at modvirke virkningen af opioider.

Hvis noget af ovennævnte gælder for dig, eller du er i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Moventig.

Brug af Moventig sammen med drikke

Du bør ikke drikke store mængder grapefrugtjuice, når du tager Moventig. Det skyldes, at store mængder heraf kan påvirke mængden af medicin (naloxegol), som du får ind i kroppen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Da der er yderligere data fra anvendelsen af dette lægemiddel til gravide kvinder, frarådes det at bruge Moventig under graviditeten.

Da det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i human mælk, må Moventig ikke bruges, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Moventig forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil og betjene værktøj og maskiner.

Moventig indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 12,5 mg / 25 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Moventig

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én 25 mg-tablet om dagen.

Tag Moventig om morgenen for at undgå afføring midt om natten. Moventig skal tages på tom mave mindst 30 minutter før dagens første måltid eller 2 timer efter dagens første måltid.

Når du begynder på behandlingen med Moventig, behøver du ikke at stoppe med at tage afføringsmidler, medmindre din læge beder dig om at stoppe. Moventig kan bruges med eller uden afføringsmidler.

Du skal holde op med at tage Moventig, hvis behandlingen med smertestillende opioid bliver stoppet.

Din læge vil eventuelt anviser en lavere dosis på 12,5 mg

- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du tager diltiazem eller verapamil (mod forhøjet blodtryk eller brystmerter (angina)).

Afhængigt af, hvordan du reagerer på medicinen, vil lægen eventuelt øge din dosis til 25 mg.

Hvis du har problemer med at synke tabletten

Hvis du har problemer med at synke tabletten, kan du knuse den og blande den med vand på denne måde:

- Knus tabletten til pulver
- Hæld pulveret i et halvt glas vand (120 ml)
- Rør rundt og drik straks vandet
- For at sikre, at der ikke er noget medicin tilbage, skal du skylle det tomme glas med endnu et halvt glas vand (120 ml) og drikke det.

Hvis du har taget for meget Moventig

Kontakt lægen eller tag på skadestuen, hvis du har taget mere af Moventig, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet.

Hvis du har glemt at tage Moventig

- Hvis du glemmer en dosis af Moventig, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage lægemidlet, og fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler opioidabstinenssymptomer (hvis du har en kombination af tre eller flere af følgende symptomer: nedtrykhed, kvalme, opkastning, muskelsmerter, øget tåresekretion, næseflåd, udvidede pupiller, gåsehud, udtalt svedtendens, diarré, gaben, feber eller søvnløshed), hvilket normalt vil indtræde i løbet af de første dage efter opstart af naloxegol. Opioidabstinenssymptomer kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- mavesmerter
- diarré (hyppige, vandige afføring)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- luftafgang fra tarmen
- kvalme
- opkastning
- nasofaryngitis (snue med løbende eller tilstoppet næse)
- hovedpine
- udtalt svedtendens

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- allergisk reaktion
- gastrointestinal perforation (der udvikles et hul i tarmvæggen)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Moventig indeholder:

- Aktivt stof: naloxegol.
 - Hver Moventig 12,5 mg filmovertrukken tablet (tablet) indeholder 12,5 mg naloxegol som naloxegoloxalat.
 - Hver Moventig 25 mg filmovertrukken tablet (tablet) indeholder 25 mg naloxegol som naloxegoloxalat.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - tabletterne: mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), croscarmellose natrium (E468) - se afsnit 2 under ’Moventig indeholder natrium’, magnesiumstearat (E470b), propylgallat (E310).
 - filmovertræk: hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol (E1521), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Moventig 12,5 mg: en lyserød, oval, filmovertrukken tablet, der måler 10,5 x 5,5 mm og er mærket ”nGL” på den ene side og ”12.5” på den anden side.

Moventig 25 mg: en lyserød oval, filmovertrukken tablet, der måler 13 x 7 mm og er mærket ”nGL” på den ene side og ”25” på den anden side.

Moventig 12,5 mg tabletter fås i aluminiumblister i pakningsstørrelserne 30 eller 90 filmovertrukne tabletter i blister uden perforering og 30x1 eller 90x1 tabletter i perforerede enkelt-dosisblister.

Moventig 25 mg tabletter fås i aluminiumblister i pakningsstørrelserne 10, 30 eller 90 filmovertrukne tabletter i blister uden perforering og 10x1, 30x1, 90x1 eller 100x1 tabletter i perforerede enkelt-dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

Fremstiller

Piramal Pharma Solutions (Dutch) B.V.
Bargelaan 200
Leiden
2333CW
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.