

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Moventig 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Moventig 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Moventig 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naloksegooloksalaati, mis vastab 12,5 mg naloksegoolile.

Moventig 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naloksegooloksalaati, mis vastab 25 mg naloksegoolile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Moventig 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ovaalne, 10,5 x 5,5 mm, lillakasroosa tablett.

Moventig 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tablett).

Ovaalne, 13 x 7 mm, lillakasroosa tablett.

Tablettide ühel küljel on graveering “nGL” ja teisel küljel tableti tugevus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Moventig on näidustatud opioid-indutseeritud kõhukinnisuse (OIK) raviks täiskasvanud patsientidel, kel on esinenud puudulik ravivastus lahtisti(te)le.

Lahtisti(te)le puuduliku ravivastuse definitsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovituslik Moventigi annus on 25 mg üks kord ööpäevas.

Moventigi võib kasutada koos lahtistitega või ilma. Süsteemse opioidravi lõpetamisel tuleb ravi Moventigiga lõpetada.

Erirühmad

Eakad

Vanusega seoses ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientide algannus on 12,5 mg. Ravimi taluvust mõjutavate kõrvaltoimete esinemisel tuleb naloksegool ära jätta. Kui 12,5 mg on patsiendile hästi talutav, võib annust suurendada kuni 25 mg-ni (vt lõik 5.2).

Kerge neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ohutus ja efektiivsus tõestatud (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei soovitata ravimit kasutada.

CYP3A4 inhibiitorid

Mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt diltiaseem, verapamiil) kasutavate patsientide algannus on 12,5 mg üks kord ööpäevas. Kui 12,5 mg on patsiendile hästi talutav, võib annust suurendada 25 mg-ni (vt lõik 4.5).

Nõrku CYP3A4 inhibiitoreid (nt alprasolaami, atorvastatiini) kasutavatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.5).

Vähivaluga patsiendid

Vähivaluga patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.3).

Lapsed

Naloksegooli ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit Moventig soovitatakse patsiendi mugavuse huvides manustada hommikuti, vältimaks öist roojamist.

Ravimit Moventig tuleb manustada tühja kõhuga, vähemalt 30 minutit enne päeva esimest söögikorda või 2 tundi pärast päeva esimest söögikorda.

Patsiendid, kes ei ole võimelised tabletti tervelt alla neelama, võivad tableti pulbriks purustada, segada poole klaasitäie (120 ml) veega ning segu kohe ära juua. Klaasi tuleb loputada veel poole klaasitäie veega (120 ml) ja juua see ära. Lisateavet manustamise kohta nasogastraalsondi kaudu vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või mis tahes opiooni antagonistide suhtes.

Seedetrakti obstruktsioon

Teadaoleva või võimaliku seedetrakti obstruktsiooniga patsiendid või retsidiveeruva obstruktsiooni suurenenud riskiga patsiendid seedetrakti perforatsiooni võimaluse tõttu (vt lõik 4.4).

Seisundid vähivaluga patsientidel

- Vähipatsiendid, kel esineb kõrgem seedetrakti perforatsiooni risk nagu näiteks:
- kaasuvad seedetrakti või kõhukelme pahaloolumulised protsessid
- retsidiveeruv või kaugelearenenud munasarjavähk
- ravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori (VEKF) inhibiitoriga.

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt klaritromütsiin, ketokonasool, itrakonasool või telitromütsiin; proteaasi inhibiitorid nagu ritonaviir, indinaviir või sakvinaaviir, greibimahl suures koguses tarvitatuna) samaaegne kasutamine, vt lõik 4.5.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti perforatsiooni võimalust suurendavad seisundid

Turuletulekujärgselt on teatatud seedetrakti perforatsiooni juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest naloksegooli kasutamisel patsientidel, kellel on seedetrakti perforatsiooni risk suurenenud. Naloksegooli ei tohi kasutada patsientidel, kellel on teadaolev seedetrakti obstruktsioon või selle kahtlus või suurenenud obstruktsiooni kordumise risk, või olemasoleva vähiga patsientidel, kellel on seedetrakti perforatsiooni risk suurenenud (vt lõik 4.3).

Patsientidega, kel esineb mis tahes seisund, millega võib kaasneda seedetrakti seina terviklikkuse kahjustus (nt raske peptiline haavand, Crohni tõbi, äge või retsidiveeruv divertikuliit, infiltratiivsed seedetrakti halvaloomulised protsessid või peritoneaalmetastaasid), tuleb olla naloksegooli kasutamisel ettevaatlik. Arvesse tuleb võtta iga patsiendi üldist kasu-riski suhet. Patsientidele tuleb öelda, et nad lõpetaksid ravi naloksegooliga ja teavitaksid otsekohe oma arsti, kui neil tekib ebataavaliselt tugev või püsiv kõhuvalu.

Hematoentsefaalbarjääri kliiniliselt olulised kahjustused

Naloksegool on perifeerse toimega müü-opioidireseptorite antagonist, mille ligipääs kesknärvisüsteemile (KNS) on piiratud. Hematoentsefaalbarjääri terviklikkus on oluline, et minimeerida naloksegooli sattumist kesknärvisüsteemi.

Kliinilistesse uuringutesse ei olnud kaasatud kliiniliselt oluliste hematoentsefaalbarjääri kahjustustega patsiente (nt primaarsed pahaloolumulised ajukasvaja, KNS metastaasid või teised põletikulised seisundid, aktiivne hulgiskleroos, kauglearenenud Alzheimeri tõbi jne), kellel võib esineda naloksegooli KNS-i tungimise risk. Sellistele patsientidele tuleb naloksegooli ordineerida ettevaatusega, arvestades nende individuaalset kasu-riski suhet ja jälgides potentsiaalseid KNS toimeid nagu näiteks opioidi ärajätunähud ja/või häiritud opioid-vahendatud analgeesia. Kui esineb häiritud opioid-vahendatud analgeesia või opioidi ärajätusündroom, tuleb soovitada patsiendil lõpetada ravi Moventigiga ja võtta ühendust oma arstiga.

Samaaegne metadooni kasutamine

Patsientidel, kes manustasid oma valuseisundi esmaraviks metadooni, täheldati kliinilistes uuringutes seedetrakti kõrvalnähtude (nagu kõhuvalu ja kõhulahtisus) suuremat esinemissagedust võrreldes metadooni mittesaanud patsientidega.

Mõnel valuseisundi raviks metadooni manustanud patsiendil täheldati 25 mg naloksegooli manustamisel sümptomeid, mis viitasid opioidi ärajätunähtudele. Seda täheldati suuremas osas metadooni saavatel patsientidel võrreldes metadooni mittesaanud patsientidega.

Kliinilistesse programmidesse ei olnud hõlmatud opioidsõltuvuse raviks metadooni võtvaid patsiente ja neil patsientidel naloksegooli kasutades tuleb olla ettevaatlik.

Seedetrakti kõrvalnähtud

Kliinilistes uuringutes annusega 25 mg on registreeritud teateid tugevast kõhuvalust ja kõhulahtisusest, mis on tavaliselt esinenud varsti pärast ravi alustamist.

25 mg annust kasutavate patsientide seas oli kõhulahtisusest (0,7% platseebo ja 3,1% naloksegooli 25 mg annuse puhul) ja kõhuvalust (vastavalt 0,2% ja 2,9%) tingitud ravi katkestamise sagedus suurem kui platseebo puhul. Patsientidel tuleb soovitada teatada rasketest, püsivatest või süvenevatest sümptomitest kohe oma arstile.

Patsientidel, kel esinevad tugevad seedetrakti kõrvaltoimed, võib kaaluda annuse vähendamist kuni 12,5 mg, olenevalt iga patsiendi ravivastusest ja taluvusest.

Opioidi ärajätusündroom

Naloksegooli kliinilises programmis (DSM-5) on registreeritud opioidi ärajätusündroomi juhtusid.

Opioidi ärajätusündroom sisaldab kolme või enamat järgmistest nähtudest või sümptomitest: düsfooriline meeleolu, iiveldus või oksendamine, lihasvalud, pisaravool või rinorröa, pupillide laienemine või

piloereksioon või higistamine, kõhulahtisus, haigutamine, palavik või insomniat. Opioidi ärajätusündroom tekib tavaliselt minutite kuni päevadega pärast opioidi antagonistide manustamist.

Opioidi ärajätusündroomi kahtlusel tuleb patsiendil ravi Moventigiga lõpetada ja võtta ühendust oma arstiga.

Südame-veresoonkonna haigustega patsiendid

Naloksegooli kliinilistes sekkumisuuringutes ei uuritud patsiente, kel oli esinenud müokardiinfarkt viimase 6 kuu jooksul, sümptomaatiline südame paispuudulikkus, ilmne südame-veresoonkonna haigus või QT-intervall ≥ 500 msec (vt lõik 5.1). Neil patsientidel tuleb Moventigi kasutada ettevaatusega.

QTc-uuring naloksegooliga tervetel vabatahtlikel ei näidanud QT-intervalli pikenemist (vt lõik 5.1).

CYP3A4 indutseerijad

Naloksegool ei ole soovitatav patsientidele, kes kasutavad tugevaid CYP3A4 indutseerijaid (nt karbamasepiin, rifampitsiin, naistepuna) (vt lõik 4.5).

CYP3A4 inhibiitorid

Teavet koos CYP3A4 inhibiitoritega kasutamise kohta vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5.

Neerukahjustus

Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientide algannus on 12,5 mg. Ravimi taluvust mõjutavate kõrvaltoimete esinemisel tuleb naloksegool ära jätta. Kui 12,5 mg on patsiendile hästi talutav, võib annust suurendada kuni 25 mg-ni (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Raske maksakahjustus

Naloksegooli ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud. Naloksegooli ei soovitata neil patsientidel kasutada.

Moventig sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 12,5 mg / 25 mg tabletis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijatega

Koostoime CYP3A4 inhibiitoritega

Avatud, mitterandomiseeritud, fikseeritud järgnevusega, 3-perioodi, 3-ravi, ristuuris, milles hinnati ketokonasooli mitmikannuse mõju naloksegooli üksikannuse farmakokineetikale, oli ketokonasooli ja naloksegooli koosmanustamise tulemuseks naloksegooli AUC 12,9-kordne suurenemine (90% CI: 11,3-14,6) ja naloksegooli C_{max} 9,6-kordne suurenemine (90% CI: 8,1-11,3), võrrelduna ainult naloksegooli manustamisega. Seepärast on naloksegooli ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Greibimahl suurtes kogustes tarvitatuna on klassifitseeritud potentsiaalseks CYP3A4 inhibiitoriks.

Naloksegooli ja greibimahla samaaegse kasutamise kohta andmed puuduvad. Naloksegooli kasutamise ajal tuleb üldiselt vältida samaaegset greibimahla tarbimist ning seda võib kaaluda alles pärast konsultatsiooni meditsiinitöötajaga (vt lõik 4.4).

Koostoime mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega

Avatud, mitterandomiseeritud, fikseeritud järgnevusega, 3-perioodi, 3-ravi, ristuuris, milles hinnati diltiaseemi mitmikannuste mõju naloksegooli üksikannuse farmakokineetikale, oli diltiaseemi ja naloksegooli koosmanustamise tulemuseks naloksegooli AUC 3,4-kordne suurenemine (90% CI: 3,2-3,7) ja naloksegooli C_{max} 2,9-kordne suurenemine (90% CI: 2,6-3,1), võrrelduna ainult naloksegooli manustamisega.

Seetõttu on soovitatav annuse kohandamine, kui naloksegooli manustatakse koos diltiaseemi ja teiste mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.2). Mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid kasutavate patsientide

algannus on 12,5 mg üks kord ööpäevas ning kui see on patsiendile hästi talutav, võib annust suurendada kuni 25 mg-ni (vt lõik 4.2).

Nõrku CYP3A4 inhibiitoreid kasutavatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Koostoime tugevate CYP3A4 indutseerijatega

Avatud, mitterandomiseeritud, fikseeritud järgnevusega, 3-perioodi, 3-ravi, üksikannuselises risturingus, milles hinnati rifampiini mitmikannuste mõju naloksegooli üksikannuse farmakokineetikale, oli rifampiini ja naloksegooli koosmanustamise tulemuseks naloksegooli AUC langus 89% (90% CI: 88%-90%) ja naloksegooli C_{max} vähenemine 76% (90% CI: 69%-80%), võrrelduna ainult naloksegooli manustamisega. Seetõttu ei ole Moventig soovitatav patsientidel, kes tarvitavad tugevaid CYP3A4 indutseerijaid (vt lõik 4.4).

Koostoime P-gp inhibiitoritega

Topeltpime, randomiseeritud, 2-osaline, ühe keskusega risturing, milles hinnati kinidiini mõju naloksegooli farmakokineetikale ja naloksegooli ja kinidiini koosmanustamise mõju morfiinist tingitud mioosile tervetel vabatahtlikel. P-gp inhibiitor kinidiiniga koosmanustamise tulemuseks oli naloksegooli AUC 1,4-kordne suurenemine (90% CI: 1,3-1,5) ja C_{max} 2,4-kordne suurenemine (90% CI: 2,2-2,8). Naloksegooli ja kinidiini koosmanustamine ei töötnud opioidist tingitud miootilisele toimele vastu, mis viitab sellele, et P-gp inhibeerimine ei muuda tähendusväärselt naloksegooli võimet läbida terapeutilistes annustes hematoentsefaalbarjääri.

Kuna P-gp inhibiitorite toime naloksegooli farmakokineetikale oli suhteliselt väike võrreldes CYP3A4 inhibiitorite toimega, peavad Moventigi annustamissoovitused koos ravimitega, mis inhibeerivad nii P-gp kui CYP3A4, põhinema CYP3A4 inhibiitorite astmel - tugev, mõõdukas või nõrk (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Koostoime teiste opioidide antagonistidega

Naloksegooli kasutamist koos teiste opioidi antagonistidega (nt naltreksoon, naloksoon) tuleb vältida potentsiaalse aditiivse antagoniseeriva toime tõttu opioidi retseptorile ja opioidi ärajätunähtude riski suurenemise tõttu.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Naloksegooli kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud.

Uuringud loomadel on näidanud reproduktsioonitoksilisust, kui süsteemsed kontsentratsioonid ületasid mitmekordselt terapeutilise kontsentratsiooni taseme (vt lõik 5.3).

Esineb teoreetiline võimalus, et opioidireseptori antagonisti kasutamine kaasuvat opioidravi saaval emal võib provotseerida opioidi ärajätunähte lootel. Naloksegooli ei soovitata seetõttu raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas naloksegool eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad rottidelt saadud toksikoloogilised andmed on näidanud, et naloksegool eritub emapiima (vt lõik 5.3).

Terapeutiliste annuste puhul eritub enamus opioide (nt morfiin, meperidiin, metadoon) rinnapiima minimaalses koguses. Esineb teoreetiline võimalus, et naloksegool võib provotseerida opioidireseptori agonisti kasutava ema rinnapiima saaval vastsündinul opioidi ärajätunähte. Seetõttu ei soovitata ravimit kasutada imetavatel emadel.

Fertiilsus

Naloksegooli toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud. On tehtud kindlaks, et naloksegool ei avalda mingit toimet isaste ega emaste rottide fertiilsusele suukaudsetes annustes kuni 1000 mg/kg ööpäevas (suurem kui 1000-kordne terapeutiline ekspositsioon (AUC) inimesel soovitusliku annuse 25 mg/ööpäevas puhul).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Moventig ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kogutud koondandmetes on naloksegooli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks ($\geq 5\%$): kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, peavalu ja meteorism. Enamik seedetrakti kõrvaltoimetest olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad, esinesid ravi varajases faasis ja taandusid ravi jätkumisel. Sageli raporteeriti neist kui krampitaolisest ebamugavustundest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Esinemissageduse kategooriad on määratletud vastavalt järgmisele traditsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 – Kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile (OSK) ja esinemissagedusele

Organsüsteemi klassifikatsioon	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Nasofarüingiit			
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					Ülitundlikkus
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Peavalu	Opioidi ärajätusündroom		
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhuvalu ^a , kõhulahtisus	Meteorism, iiveldus, oksendamine			Seedetrakti perforatsioon (vt lõik 4.4)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Liighigistamine			

Märkus: kõrvaltoimete ja nende esinemissageduste valik põhineb 25 mg annusel.

^a Kajastab MedDRA eelistatavaid termineid: „kõhuvalu“, „ülakõhuvalu“, „alakehuvalu“ ja „seedetrakti valu“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Opioidi ärajätusündroom

Terapeutilises annuses läbib naloksegool hematoentsefaalbarjääri minimaalselt. Mõnede patsientide puhul on siiski teatatud sümptomitest, mis meenutavad tsentraalse opiooni ärajätusündroomi. Enamikku neist täheldati kohe pärast ravimi esmast manustamist ning need olid kerge või mõõduka tugevusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati tervetele vabatahtlikele naloksegooli annustes kuni 1000 mg. Potentsiaalset KNS toimet (pupillomeetria abil mõõdetud opioid-indutseeritud mioosi möödumist) täheldati 1 vabatahtlikul 250 mg rühmast ja 1 vabatahtlikul 1000 mg rühmast. OIK patsientidega läbiviidud kliinilises uuringus kaasnes 50 mg ööpäevase annusega talumatute seedetraktitoimete (peamiselt kõhuvalu) esinemissageduse tõus.

Naloksegooli antidoot ei ole teada ja dialüüs eliminatsiooni vahendina osutus neerupuudulikkusega patsientide kliinilises uuringus ebaefektiivseks.

Kui opioidravil olev patsient saab naloksegooli üleannuse, tuleb patsienti hoolikalt jälgida opioidi ärajätusümptomite või tsentraalse analgeetilise toime möödumise võimalike ilmingute osas. Naloksegooli teadaoleva või võimaliku üleannustamise juhtudel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ning jälgida elulisi funktsioone.

Lapsed

Naloksegooli kasutamist lastel ei ole uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõhukinnisuse vastased ained, perifeersed opioidireseptori antagonistid
ATC-kood: A06AH03

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Naloksegool on müü-opioidireseptori antagonisti naloksooni pegüleeritud derivaat. Pegülatsioon vähendab naloksegooli passiivset permeaablust ja muudab ühendi ka transportija P-glükoproteiini substraadiks. Vastavalt naloksegooli halvemale permeaablusele ja suurenenud väljavoolule üle hematoentsefaalbarjääri, mis on seotud P-gp substraadi omadustega, tungib naloksegool KNS-i minimaalsel määral.

In vitro uuringud on näidanud, et naloksegool on müü-opioidireseptori täiesti neutraalne antagonist. Naloksegool toimib seedetrakti müü-opioidireseptoritega seondumise läbi, võttes sihtmärgiks OIK aluseks olevad põhjused (st pikaajalisest opioidravist tulenev seedetrakti vähenenud motiilsus, hüpertoonilisus ning vedeliku suurem imendumine).

Naloksegool toimib seedetraktis perifeerse toimega müü-opioidireseptori antagonistina, mistõttu vähendab opioidide kõhukinnisust soodustavaid toimeid, ilma et mõjutaks opioid-vahendatud analgeetilisi toimeid kesknärvisüsteemile.

Südame elektrofüsioloogia

ICH E14 suunise järgi määratletud põhjalikus QT/QTc uuringus südame löögisageduses, vererõhus, QT-, PR- või QRS-intervallides ega T-saki morfoloogias kliiniliselt olulisi muutusi ei täheldatud. Peale selle ei täheldatud selles uuringus kuni suurima manustatud annuseni (150 mg) ohutuse ega talutavusega seotud probleeme. ICH E14 suunise kohaselt loetakse seda kindlalt negatiivseks põhjalikuks QT/QTc uuringuks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Opioid-indutseeritud kõhukinnisus mitte-vähitekkelise valuga patsientidel

Naloksegooli efektiivsus ja ohutus opioid-indutseeritud kõhukinnisuse ja mitte-vähitekkelise valuga patsientidel tehti kindlaks kahes topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises replikatsiooniuuringus (Kodiac 4 ja Kodiac 5). Uuringutesse sobivad patsiendid olid võtnud suukaudseid opioide minimaalses annuses 30 morfiini milligrammi ekvivalenti (MME) ööpäevas vähemalt 4 nädala jooksul enne uuringusse registreerimist ja nad olid ise tuvastanud endal opioid-indutseeritud kõhukinnisuse.

OIK leidis kinnitust 2-nädalase sissejuhatava perioodi jooksul ja seda määratleti kui keskmiselt < 3 spontaanse roojamise (SR) nädalas; kõhukinnisuse sümptomid kaasnesid vähemalt 25% roojamisega. Patsientidel keelati kasutada lahtisteid peale bisakodüüli kui päästelahtisti, kui nad ei olnud 72 tunni jooksul roojanud. SR-na määratleti roojamist, millele ei eelnenud päästelahtisti võtmist viimase 24 tunni jooksul.

Patsiente, kelle keskmised numbrilise hinnangu skaala (NHS) valu skoorid olid vähemalt 7, ei uuritud, kuna esines oht, et efektiivsust segab ohjamata valu. Patsiendid, kel oli sõeluuringus QTcF >500 msec, anamneesis hiljutine müokardiinfarkt 6 kuu jooksul enne randomiseerimist, sümptomaatiline südame paispuudulikkus või mõni muu ilmne kardiovaskulaarne haigus, olid kliinilistest uuringutest välja arvatud.

Mõõduka või raske maksapuudulikkusega patsiendid (Child-Pugh' B või C klass) olid III faasi kliinilistest uuringutest (Kodiac 4 ja 5) välja arvatud. Seega naloksegooli ei ole uuritud mõõduka või raske maksakahjustusega OIK patsientidel.

Mõlemad kliinilised uuringud olid varustatud ja kihistatud nii, et vähemalt 50% kumbagi raviharusse randomiseeritud patsientidest vastasid lahtistile puuduliku vastaja (LPV) alg-kriteeriumidele.

Lahtistile puuduliku vastaja definitsioon

LPV-ks kvalifitseerumiseks oli vajalik, et kahe nädala jooksul enne esimest uuringuviisiiti pidid patsiendid olema teatanud kaasuvatest vähemalt mõõduka raskusastmega OIK sümptomitest, kui nad kasutasid uuringueelse perioodi jooksul vähemalt ühte lahtistite klassi ravimit minimaalselt neli päeva.

Efektiivsus

Vastus 12-nädalasele ravile LPV rühmas

Esmase tulemusnäitajana mõõdeti efektiivsust ja toime kestust kui vastust 12-nädalasele ravile naloksegooliga. Määratluse aluseks oli ≥ 3 SR-t nädalas ja muutus algseisundist ≥ 1 SR nädalas vähemalt 9 nädalal 12 uuringunädalast ja 3 nädalal viimasest 4 nädalast. Kolmest kordusega kaitstud teisesest tulemusnäitajast esimeseks oli 12 nädala vastuse määr LPV alarühmas.

25 mg annusel ja platseebol oli LPV alarühma vastajate määrade osas statistiliselt oluline erinevus nii Kodiac 4-s ($p=0,002$) kui Kodiac 5-s ($p=0,014$). 12,5 mg ravirühma *versus* platseebo statistilist olulisust LPV alarühmas täheldati Kodiac 4-s ($p=0,028$), kuid mitte Kodiac 5-s ($p=0,074$). Kodiac 4-s olid LPV alarühmas vastuse määrad platseebo, 12,5 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 28,8%, 42,6% and 48,7%, samas kui Kodiac 5-s olid vastavad vastuse määrad 31,4%, 42,4% ja 46,8%. Kodiac 4 ja Kodiac 5 kogutud andmetes olid vastajate määrad LPV alarühmas platseebo puhul 30,1%, 12,5 mg annuse puhul 42,5% ja 25 mg annuse puhul 47,7%, kusjuures ravitoime suhteline risk (95% CI) *versus* platseebo oli 12,5 mg rühmas 1,410 (1,106; 1,797) ja 25 mg rühmas 1,584 (1,253; 2,001).

Vastus 12-nädalasele ravile patsientidel, kel on esinenud puudulik ravivastus vähemalt kahele lahtistite rühmale

Vastust naloksegoolile testiti 12 nädala jooksul patsientide alarühmas, kel esines puudulik ravivastus vähemalt kahele lahtistite rühmale, kes moodustasid ligikaudu 20% randomiseeritud patsientidest. Kodiac 4 ja Kodiac 5 kogutud analüüsis (platseebo rühmas 90, 12,5 mg rühmas 88 ja 25 mg rühmas 99 patsienti) täheldati selles populatsioonis 25 mg annuse puhul kõrgemaid ravivastuse määrasid kui platseebo puhul ($p=0,040$). Selle populatsiooni ravivastuste määrad olid platseebo puhul 30,0%, 12,5 mg puhul 44,3% ja 25 mg puhul 44,4%.

Aeg esimese spontaanse roojamiseni

Aeg esimese SR-ni LPV alarühmas pärast esimese annuse manustamist oli 25 mg annuse puhul lühem kui platseebo puhul nii Kodiac 4 ($p<0,001$) kui Kodiac 5 puhul ($p=0,002$). Samuti esines LPV alarühmas 12,5 mg annuse puhul lühem aeg esimese annustamisjärgse SR-ni, võrreldes platseeboga Kodiac 4-s ($p=0,002$) ja Kodiac 5-s ($p<0,001$). Kodiac 4-s oli mediaanne aeg esimese annustamisjärgse SR-ni platseebo puhul 43,4, 12,5 mg annuse puhul 20,6 ja 25 mg annuse puhul 5,4 tundi. Kodiac 5-s olid vastavad ajad esimese annustamisjärgse SR-ni 38,2; 12,8 ja 18,1 tundi.

Keskmine arv päevi nädala kohta vähemalt ühe SR-ga

Kodiac 4-s ja Kodiac 5-s LPV alarühmas 25 mg annuse puhul suurenes keskmine vähemalt ühe SR-ga päevade arv nädala kohta (mõlemas uuringus $p < 0,001$) ja 12,5 mg annuse puhul (mõlemas uuringus $p = 0,006$).

OIK sümptomite paranemine

Uuringutes Kodiac 4 ja Kodiac 5 kergendas 25 mg annus LPV alarühmas rektaalset roojamispingutust (Kodiac 4 $p = 0,043$, Kodiac 5 $p < 0,001$). Kodiac 5 uuringus Bristol skaalal mõõdetuna paranes LPV alarühmas iste konsistents võrreldes platseeboga ($p < 0,001$), kuid mitte Kodiac 4 uuringus ($p = 0,156$). Võrrelduna platseeboga, suurendas 25 mg annus mõlemas uuringu LPV alarühmas päevade keskmist nädala kohta, mil esines vähemalt 1 täielik spontaanne sooleliikumine (Kodiac 4 $p = 0,002$, Kodiac 5 $p < 0,001$).

Sümptomvastaja tulemusnäitaja

„Sümptomvastaja“ määratluse aluseks oli sobivus 12-nädalase uuringu ravivastuse kriteeriumidega ja eelnevalt täpsustatud OIK sümptomite paranemine ning sümptomite mittehalvenemine. LPV alarühmas suurendas 25 mg annus mõlema uuringu sümptomvastaja määrasid (Kodiac 4 $p = 0,001$, Kodiac 5 $p = 0,005$) võrreldes platseeboga. LPV alarühma sümptomvastaja määrad Kodiac 4-s olid platseebo harus 24,6%, 12,5 mg harus 36,5% ja 25 mg harus 45,3% ning Kodiac 5-s olid sümptomvastaja määrad vastavalt 25,6%, 33,6% ja 42,7%.

Patsiendi kõhukinnisuse sümptomite hinnangu (PAC-SYM) küsimustik

LPV alarühmas kaasnes 25 mg naloksegooli manustamisega 12 nädala pärast patsiendi kõhukinnisuse sümptomite hinnangu (PAC-SYM) üldskooride suurem paranemine (muutus algseisundist) võrreldes platseeboga mõlemas uuringus (Kodiac 4 $p = 0,023$, Kodiac 5 $p = 0,002$). LPV alarühmas oli ka annuse 12,5 mg tulemuseks suurem PAC-SYM skooride paranemine mõlemas uuringus 12 nädala pärast võrreldes platseeboga (vastavalt $p = 0,020$ ja $p = 0,001$). 25 mg naloksegooli manustamisega kaasnes platseeboga võrreldes ka suurem paranemine (muutus algseisundist) 12. nädala PAC-SYM rektaalse valdkonna skoorides mõlemas uuringus (Kodiac 4 $p = 0,004$ ja Kodiac 5 $p < 0,001$) ning iste valdkonna skoorides Kodiac 4-s ($p = 0,031$) ja Kodiac 5-s ($p < 0,001$). Kummaski uuringus ei tuvastatud olulist mõju kõhusümptomitele (Kodiac 4 $p = 0,256$ ja Kodiac 5 $p = 0,916$).

Võimalik opioid-vahendatud analgeesia häirimine

12-nädalase uuringu jooksul ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi 12,5 mg ja 25 mg naloksegooli ning platseebo vahel keskmise valu intensiivsuse, opioidi igapäevase kasutamise ja opioidi ärajätunähtude skoorides.

12-nädalastes kliinilistes uuringutes (Kodiac 4 and 5) oli seljavalu kõrvaltoimete sagedus 4,3% 25 mg naloksegooli puhul ja 2,0% platseeboga ning jäsemevalude sagedus 2,2% 25 mg naloksegooli puhul ja 0,7% platseeboga. Pikaajalises ohutusuuringus (Kodiac 8) oli seljavalu kõrvaltoimete sagedus 8,9% 25 mg naloksegooli ja 8,8% tavalise ravi korral. Jäsemevalu määr oli 25 mg naloksegooli puhul 3,5% ja tavaraviga 3,3%.

Ohutus ja taluvus 12-nädalase jätkuperioodi jooksul

Kodiac 7 oli 12-nädalane ohutuse jätku-uuring, mis võimaldas Kodiac 4 patsientidel jätkata täiendava 12 nädala jooksul saadud pimeraviga (platseebo, naloksegool 12,5 mg või 25 mg üks kord ööpäevas). Esmaseks eesmärgiks oli ohutuse ja taluvuse võrdlemine kolme ravirühma vahel täiendava 12 nädala jooksul (lisaks Kodiac 4-s täheldatule), kasutades kirjeldavat statistikat. Selles uuringus oli naloksegool annustes 12,5 mg ja 25 mg mitte vähitekkelise valuga OIK patsientide ravis platseeboga võrreldes üldiselt ohutu ja hästi talutav.

Kõigis ravirühmades, sh platseebo puhul, säilisid Kodiac 7-s jätkanud patsientidel Kodiac 4-s täheldatud PAC-SYM valdkondade paranemised.

Pikaajaline ohutus ja efektiivsus

Kodiac 8 oli III faasi 52-nädalane, mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, paralleelrühmadega ohutuse ja taluvuse uuring, milles võrreldi naloksegooli tavaraviga mittevähitekkelise valuga OIK patsientide ravis. Esmaseks eesmärgiks oli 25 mg naloksegooli annuse pikaajalise ohutuse ja taluvuse hindamine ja tavaraviga võrdlemine, kasutades kirjeldavat statistikat.

Sobivad patsiendid randomiseeriti 52 nädalaks suhtes 2:1 saamaks kas naloksegooli 25 mg (üks kord) ööpäevas või OIK tavaravi. Tavaravi rühma randomiseeritud patsiendid järgisid OIK ravis uurija poolt vastavalt parimale kliinilisele otsusele määratud raviskeemi lahtistitega, välja arvatud perifeerse toimega müü-opioidireseptori antagonistidega.

844-st randomiseeritud patsiendist 61,1% osales uuringus lõpuni (määratletud nende patsientide järgi, kes käisid järelvisiidil 2 nädalat pärast 52-nädalast raviperioodi). Kokku 393 ja 317 patsienti selles uuringus olid eksponeeritud vastavalt vähemalt 6 ja 12 kuu jooksul naloksegooli 25 mg annusele, mis vastas täpsustatud eksponeerimisnõuetele.

Pikaajaline, kuni 52-nädalane eksponeeritus 25 mg naloksegoolile oli mitte vähitekkelise valuga OIK patsientide ravis üldiselt ohutu ja hästi talutav. 52-nädalase raviperioodi vältel ei esinenud naloksegooli 25 mg ravi ja tavaravi rühma vahel olulisi ootamatuid erinevusi ohutuse ja taluvuse leidudes.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Moventigiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta opioid-indutseeritud kõhukinnisuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub naloksegool kiiresti, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni ($C_{\max}$) vähem kui 2 tunni pärast. Enamikul inimestel täheldati naloksegooli sekundaarset maksimaalset plasmakontsentratsiooni ligikaudu 0,4...3 tundi pärast esimest maksimumi. Selle seletuseks võib olla enterohepaatiline taasinglus, kuna rottidel täheldati ulatuslikku eritumist sapiga.

Toidu toimed: Suure rasvasisaldusega toit suurendas naloksegooli imendumise ulatust ja kiirust. $C_{\max}$ ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid vastavalt ligikaudu 30% ja 45%.

Naloksegool purustatud tabletina ja veega segatuna, suu kaudu või läbi nasogastraalsondi makku manustatuna, on bioekvivalentne terve tabletiga, keskmise $t_{\max}$ ajaga 0,75 ja 1,5 tundi (vahemik 0,23...5,02 tundi) vastavalt purustatud tableti puhul suu kaudu ja nasogastraalsondi kaudu manustatuna.

Jaotumine

Keskmine ilmne lõppfaasi jaotusruumala (V_z/F) tervetel vabatahtlikel jäi uuringute annuserühmades vahemikku 968...2140 l. Rottidega läbiviidud QWBA (kvantitatiivse kogu organismi autoradiograafia) uuringu tulemused ja antagonismi puudumine opiaadi KNS toimetele inimesel alla 250 mg naloksegooli annuste puhul osutavad naloksegooli minimaalsele jaotumisele KNS-i.

Naloksegooli seondumine inimese plasmavalkudega oli madal ja seondumata aine fraktsioon oli vahemikus 80...100%.

Biotransformatsioon

Inimestega läbiviidud massi tasakaalu uuringus tuvastati kokku 6 metaboliiti plasmas, uriinis ja väljaheites. Need metaboliidid esindasid rohkem kui 32% manustatud annusest ning olid moodustunud N-dealküülimise, O-demetüülimise, oksüdatsiooni ja PEG ahela osalise kaotuse kaudu. Algse ravimi või totaalse algse ravimi ja metaboliidiga seotud aine > 10% plasmakontsentratsioonide korral ei tuvastatud plasmas ühtki metaboliiti.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud naloksegooli suukaudset manustamist avastati manustatud koguanusest 68% väljaheites ja 16% uriinis. Uriiniga eritunud esialgse naloksegooli kogus oli alla 6% manustatud koguanusest. Seega renaalne eritumine on naloksegooli puhul vähemtähtis kliirensi tee.

Kliinilise farmakoloogia uuringutes oli naloksegooli terapeutilise annuse poolväärtusaeg vahemikus 6...11 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Erinevate annuste hindamisel suurenesid maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC annuse suurusega proportsionaalselt või ligikaudu proportsionaalselt.

Patsientide erirühmad

Vanus ja sugu

Vanus avaldab naloksegooli farmakokineetikale vähest toimet (ligikaudu 0,7% AUC tõus iga lisanduva aasta kohta). Vanemaealistel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Vanemaid kui 65-aastaseid patsiente on kirjeldatud III faasi kliinilistes uuringutes.

Naloksegooli kliinilistesse uuringutesse ei olnud kaasatud piisavat arvu vähemalt 75-aastaseid patsiente tuvastamaks, kas nende ravivastus erineb nooremate patsientide omast, kuid toimeaine toimemehhanismil põhinevalt puuduvad teoreetilised põhjused igasuguseks annuse kohandamise vajaduseks selles vanuserühmas.

Annustamise soovitusi mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientidel vt lõik 4.2.

Sugu ei avalda naloksegooli farmakokineetikale mingit mõju.

Rass

Rassi mõju naloksegooli farmakokineetikale on vähene (teistel rassidel ligikaudu 20% väiksem naloksegooli AUC kui europiidsetel), mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik.

Kehakaal

On tõestatud, et naloksegooli kontsentratsioon tõuseb seoses kaalu suurenemisega, kuid kontsentratsiooni erinevusi ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Neerukahjustus

Kuna renaalne kliirens on vähemtähtis naloksegooli eliminatsioonitee, siis neerukahjustuse raskusastmest olenemata (st mõõdukas, raske ja lõppstaadiumi neerupuudulikkus) oli selle mõju naloksegooli farmakokineetikale enamusel patsientidest minimaalne. Siiski tuvastati 2 patsiendil 8-st (nii mõõduka kui raske neerukahjustuse rühmadest, kuid mitte lõppstaadiumi neerupuudulikkuse rühmast) kuni 10-kordne naloksegooli kontsentratsiooni tõus. Sellistel patsientidel võib neerukahjustus ebasoodsalt mõjutada teisi kliirensi teid (maksa/soole metabolism jms), mille tulemuseks on ravimi kõrgem kontsentratsioon. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide algannus on 12,5 mg.

Naloksegooli taluvust mõjustavate kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb ravimi manustamine lõpetada. Kui 12,5 mg on patsiendile hästi talutav, võib annust suurendada kuni 25 mg-ni (vt lõik 4.2).

Naloksegooli kontsentratsioon lõppstaadiumi neeruhaigusega (LSNH) hemodialüüsravi saavatel patsientidel oli sarnane normaalse neerufunktsiooniga tervetel vabatahtlikel täheldatuga.

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' A ja B klass) täheldati AUC vähenemist alla 20% ja $C_{\max}$ vähenemist 10%.

Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' C klass) mõju naloksegooli farmakokineetikale ei hinnatud. Ravimit ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

Naloksegooli farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja fertiilsuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide ja küülikutega viidi läbi loote arengu uuringud. Loote arengu uuring rottidel näitas potentsiaalselt raviga seotud lülikeha lõhestumusega skeletiteisendi esinemissageduse suurenemist ning ühel lootel esines anorhism kõige suurema testitud annuse korral. Loote arengu uuringus küülikutega täheldati võimalikult raviga seotud kokkukasvanud lülikaartega skeleti väärarengut kõige suurema testitud annuse korral, kusjuures puudus toksilisus emal. Rottidega eraldi läbiviidud pre- ja postnataalse arengu uuringus esines isastel noorloomadel madalam kehakaal pärast emale kõrgete annuste manustamist. Kõiki neid toimeid täheldati vaid annuste juures, mis olid maksimaalsest inimese annusest piisavalt kõrgemad, osutades vähesele olulisusele kliinilise kasutuse korral.

Naloksegooli kartsinogeensuse uuringud viidi läbi rottide ja hiirtega. Isasrottidel täheldati Leydigi-rakuliste adenoomide ja interstitsiaalrakuliste hüperplaasiate annuse suurusel sõltuvat esinemissageduse suurenemist annuste juures, mis olid maksimaalsest inimese annusest piisavalt kõrgemad. Täheldatud neoplastilised muutused on rottil hästi tuntud hormonaalsed ja tsentraalselt vahendatud toimed, mis inimestel ei oma tähtsust.

Uuringud emapiima saavate rottidega on näidanud, et naloksegool eritub piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mannitool (E421)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
naatriumkroskarmelloos (E468)
magneesiumstearaat (E470b)
propüülglütsinaat (E310)

Tableti kate

hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
makrogool (E1521)
punane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alu/alu blister.

12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurus: 30 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites.

Pakendi suurus: 30 x 1 ja 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurus: 10, 30 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites.

Pakendi suurus: 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Segu võib manustada ka (CH8 või suurema) nasogastraalsondi kaudu, sel juhul võib tableti pulbriks purustada ja (120 ml) veega segada. Tähtis on nasogastraalsond pärast segu manustamist veega läbi loputada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 8. detsember 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Moventig 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
naloxegolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg naloksegooli (naloksegooloksalaadina)

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/962/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/962/002 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/962/008 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üheannuseline)
EU/1/14/962/003 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üheannuseline)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

moventig 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Moventig 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
naloxegolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg naloksegooli (naloksegoooloksalaadina)

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/962/004 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/962/005 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/962/006 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/962/009 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üheannuseline)
EU/1/14/962/010 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üheannuseline)
EU/1/14/962/007 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üheannuseline)
EU/1/14/962/011 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üheannuseline)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

moventig 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

Üheannuseline perforeeritud blister
Perforeerimata blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Moventig 12,5 mg tabletid
naloxegolum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Grünenthal GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

Üheannuseline perforeeritud blister
Perforeerimata blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Moventig 25 mg tabletid
naloxegolum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Grünenthal GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Moventig 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Moventig 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

naloksegool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Moventig ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Moventigi võtmist
3. Kuidas Moventigi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Moventigi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Moventig ja milleks seda kasutatakse

Moventig sisaldab toimeainena naloksegooli. Seda ravimit kasutatakse täiskasvanutel, ravimaks kõhukinnisust, mis on spetsiifiliselt põhjustatud opioidideks kutsutud valuvaigistite (nt morfiin, oksükodoon, fentanüül, tramadool, kodeiin) regulaarsest kasutamisest. Seda kasutatakse juhul, kui kõhulahtistid pole leevendanud kõhukinnisust vajalikul määral.

Opioididega kaasnev kõhukinnisus võib põhjustada järgmisi sümptomeid:

- kõhuvalu;
- pärasoole pingutus (vajadus väljaheite pärasoolest väljutamiseks väga tugevalt pressida, mis võib surumise ajal põhjustada ka valu pärakus);
- kõva väljaheide (väljaheide on „kivikõva“);
- pärasoole mittetäielik tühjenemine (pärast roojamist on tunne, nagu pärasooles oleks ikka veel väljaheidet, mis peab väljuma).

Moventig on kliinilistes uuringutes suurendanud roojamiste arvu ja muutnud paremaks opioididest põhjustatud kõhukinnisuse sümptomeid opioide võtvatel kõhukinnisusega patsientidel, kes on proovinud vähemalt ühte lahtistit ja kogenud ebapiisavat leevendust kõhukinnisusele.

2. Mida on vaja teada enne Moventigi võtmist

Ärge võtke Moventigi:

- kui olete naloksegooli või sellesarnaste ravimite või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie sooled on või võivad olla ummistunud või teid on hoiatatud, et teie sooled võivad ummistuda;
- kui teil on soole- või peritoneumi- (kõhukelme) vähk, kaugelearenenud või retsidiveeruv munasarjavähk või kui te tarvitate ravimeid, mida kasutatakse vähi ravimiseks nagu VEKF-inhibiitorid (nt bevatsizumab);
- kui te kasutate teatavaid teisi ravimeid nagu ketokonasool või itrakonasool (seeninfektsioonide raviks), klaritromütsiin või telitromütsiin (antibiootikumid) või ritonaviir, indinaviir või sakvinaaviir (HIV raviks).

Ärge kasutage Moventigi, kui mõni eespool nimetatutest käib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, siis enne Moventigi võtmist konsulteerige arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Moventigi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil esinevad maohaavandid, Crohni tõbi (haigus, mille puhul esineb sooltepõletik), divertikuliit (üks teine haigus, mille puhul esineb sooltepõletik), soolte või peritoneumi (kõhukelme) vähk või mistahes seisund, mis võib kahjustada sooleseina;
- kui teil esineb käesoleval hetkel ebaharilikult tugev, püsiv või süvenev maovalu;
- kui teie pea ja peaaju veresoonte vaheline loomulik kaitsebarjäär on kahjustatud, näiteks kui teil on aju- või kesknärvisüsteemi kasvaja, või kui teil esineb kesknärvisüsteemi haigus nagu hulgiskleroos või Alzheimeri tõbi – võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teie opioidravimil puudub valuvaigistav toime või kui teil tekivad opioidi ärajätusündroomi nähud (vt lõik 4);
- kui te kasutate metadooni (vt allpool lõik “Muud ravimid ja Moventig”);
- kui teil on viimase 6 kuu jooksul olnud südameinfarkt, kui teil esineb südamepuudulikkus koos igapäevase hingeldusega või muud rasked südamehäired, mis põhjustavad igapäevaseid sümptomeid;
- kui teil esinevad neeruprobleemid – teie arst võib määrata teile teistsuguse annuse (vt allpool lõik “Kuidas Moventigi kasutada”);
- kui teil esineb raske maksahaigus.

Kui mõni eespool nimetatutest käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne Moventigi võtmist rääkige sellest arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Rääkige sellest arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui Moventigi kasutamise ajal:

- tekib teil tugev, püsiv või süvenev kõhuvalu. See võib olla maoseina kahjustuse sümptom ja võib olla eluohtlik. Rääkige sellest viivitamatult oma arstile, teile võib olla vajalik väiksem annus või Moventigi kasutamise lõpetamine.
- tuleb teie opioidravimi kasutamine rohkem kui 24 tunniks lõpetada.
- tekivad teil opioidi ärajätusündroomi nähud (vt allpool lõik 4). Rääkige sellest oma arstile, teile võib vajalik olla Moventigi kasutamise lõpetamine.

Lapsed ja noorukid

Moventigi ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest seda ei ole sellel vanuserühmal uuritud.

Muud ravimid ja Moventig

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Rääkige oma arstile, milliseid valuvaigistavaid opioidravimeid te võtate ning millises annuses.

Ärge võtke Moventigi, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest (vt lõik “Ärge võtke Moventigi”):

- ketokonasool või itrakonasool – seeninfektsioonide raviks;
- klaritromütsiin või telitromütsiin – antibiootikumid;
- ritonaviir, indinaviir või sakvinaaviir – HIV raviks.

Ärge võtke Moventigi, kui mõni eespool nimetatutest käib teie kohta.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- teised kõhukinnisuse ravimid (kõik lahtistid);
- metadoon;
- diltiaseem või verapamiil (kõrge vererõhu või rinnaangiini raviks). Vajalikuks võib osutuda Moventigi väiksema annuse kasutamine;
- rifampitsiin (antibiootikum), karbamasepiin (epilepsia raviks) või taimne ravim naistepuna (depressiooni raviks). Vajalikuks võib osutuda Moventigi kasutamise lõpetamine;
- ravimid, mida nimetatakse opioidi antagonistideks (näiteks naltreksoon ja naloksoon), mida kasutatakse opioidide toime blokeerimiseks.

Kui miski ülaltoodust käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne Moventigi võtmist rääkige sellest arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Moventig koos joogiga

Moventigi kasutamise ajal ei tohi te juua suuri koguseid greibimahla, kuna see võib mõjustada naloksegooli kogust organismis.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kuna selle ravimi kasutamise kohta rasedatel on saadud täiendavaid andmeid, ei ole Moventigi soovitatav kasutada raseduse ajal.

Kuna ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima, ärge kasutage Moventigi imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Moventig ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Moventig sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 12,5 mg / 25 mg tableti, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Moventigi kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks 25 mg tablett ööpäevas.

Võtke Moventigi hommikuti, vältimaks roojamist öösel. Moventig tuleb võtta tühja kõhuga, vähemalt 30 minutit enne päeva esimest söögikorda või 2 tundi pärast esimest söögikorda.

Kui olete alustanud Moventigi ravi, ei ole vaja lõpetada lahtistite kasutamist, välja arvatud, kui arst on selleks juhise andnud. Moventigi võib kasutada koos lahtistitega või ilma.

Kui lõpetate opioid-valuvaigisti kasutamise, lõpetage ka Moventigi kasutamine.

Teie arst võib teil soovitada kasutada väiksemat annust 12,5 mg

- kui teil on neeruprobleemid;
- kui võtate diltiaseemi või verapamiili (kõrge vererõhu või rinnaangiini tõttu)

Teie arst võib soovitada suurendada annust 25 mg-ni, sõltuvalt teie ravivastusest.

Kui teil esineb raskusi tableti neelamisega

Kui teil esineb raskusi tableti neelamisega, siis võite selle purustada ning segada veega järgmiselt:

- Purustage tablett peeneks pulbriks
- Puistake pulber poole klassitäie vee sisse (120 ml)
- Segage ja jooge kohe ära
- Kindlustamaks, et ravimit ei jäänud järele, loputage tühja klaasi veel poole klaasitäie veega (120 ml) ja jooge see ära.

Kui te võtate Moventigi rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Moventigi rohkem kui ette nähtud, siis rääkige sellest arstile või minge haiglasse.

Kui te unustate Moventigi võtta

- Kui olete unustanud Moventigi annuse võtta, siis võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui teie järgmise annuseni on jäänud alla 12 tunni, siis jätke vahelejäänud annus võtmata.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage ravimi kasutamine ja öelge kohe oma arstile, kui teil tekivad opioidi ärajätunähud (kui teil esineb kolm või enam neist sümptomitest: depressiivsus, iiveldus, oksendamine, lihasvalud, pisaravoolu suurenemine, eritis ninast, pupillide laienemine, kananahk, liighigistamine, kõhulahtisus, haigutamine, palavik või unetus), mis võivad tavaliselt tekkida esimese paari päeva jooksul pärast naloksegooli kasutamise alustamist. Opioidi ärajätunähud võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:**Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):**

- Kõhuvalu;
- kõhulahtisus (sage, vesine väljaheide).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhupuhitus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- nina- ja neelupõletik (nina on vesine või kinni);
- peavalu;
- liighigistamine.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergiline reaktsioon;
- seedetrakti perforatsioon (sooleseina tekkiv ava):

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Moventigi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Moventig sisaldab

- Toimeaine on naloksegool.
 - Üks Moventig 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 12,5 mg naloksegooli naloksegooloksalaadina.
 - Üks Moventig 25 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 25 mg naloksegooli naloksegooloksalaadina.
- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468) – vt lõik 2 „Moventig sisaldab naatriumi“, magneesiumstearaat (E470b), propüülgallaat (E310).
 - polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Moventig välja näeb ja pakendi sisu

Moventig 12,5 mg: lillakasroosat värvi, ovaalne, mõõtudega 10,5 x 5,5 mm õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „nGL” ja teisel küljel „12.5“.

Moventig 25 mg: lillakasroosat värvi, ovaalne, mõõtudega 13 x 7 mm õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „nGL” ja teisel küljel „25“.

Moventig 12,5 mg tabletid on saadaval alumiiniumblistrites, mis sisaldavad 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites ja 30x1 või 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Moventig 25 mg tabletid on saadaval alumiiniumblistrites, mis sisaldavad 10, 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites ja 10x1, 30x1, 90x1, või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

Müügiloa hoidja

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksamaa

Tootja

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

2333CW
Holland

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.