

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Moventig 12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Moventig 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Moventig 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder naloksegoloksalat tilsvarende 12,5 mg naloksegol (naloxegolum).

Moventig 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder naloksegoloksalat tilsvarende 25 mg naloksegol (naloxegolum).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Moventig 12,5 mg tablett, filmdrasjert (tablett).

Oval, 10,5x5,5 mm, lys fiolett tablett.

Moventig 25 mg tablett, filmdrasjert (tablett).

Oval, 13x7 mm, lys fiolett tablett.

Tablettene er preget med «nGL» på den ene siden og tablettstyrken på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Moventig er indisert for behandling av opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter som har hatt inadekvat respons på laksantia.

For definisjon på inadekvat respons på laksantia, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Moventig er 25 mg én gang daglig.

Moventig kan brukes med eller uten laksantia. Behandling med Moventig må seponeres når systemisk behandling med opioider stanses.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales basert på alder (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Startdosen for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 12,5 mg. Dersom det oppstår bivirkninger som påvirker tolerabilitet, bør naloksegol seponeres. Dosen kan økes til 25 mg hvis pasienten tolererer 12,5 mg godt (se pkt. 5.2).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Bruk av dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

CYP3A4-hemmere

Startdosen for pasienter som får moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. diltiazem, verapamil) er 12,5 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg hvis pasienten tolererer 12,5 mg godt (se pkt. 4.5).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som får svake CYP3A4-hemmere (f.eks. alprazolam, atorvastatin), se pkt. 4.5.

Pasienter med kreftrelaterte smerter

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreftrelaterte smerter (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av naloksegol hos barn < 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Det anbefales at Moventig tas om morgenen da dette er mest bekvemt for pasienten, som unngår å måtte gå på do om natten.

Moventig bør tas på tom mage, minst 30 minutter før dagens første måltid eller 2 timer etter dagens første måltid.

For pasienter som ikke er i stand til å svelge tablettene hel, kan tablettene knuses til pulver og blandes med et halvt glass vann (120 ml) og drikkes umiddelbart. Glasset bør skylles med ytterligere et halvt glass vann (120 ml) og innholdet drikkes. Se pkt. 6.6 for mer informasjon om administrasjon via nasogastrisk sonde.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre opioidantagonister.

Gastrointestinal obstruksjon

Pasienter med kjent eller mistenkt gastrointestinal obstruksjon eller pasienter med økt risiko for tilbakevendende tilfeller av obstruksjon, på grunn av muligheten for gastrointestinal perforering (se pkt. 4.4).

Pasienter med kreftrelaterte smerter

Pasienter med underliggende kreft som har økt risiko for gastrointestinal perforering, som for eksempel pasienter med:

- underliggende maligniteter i gastrointestinalkanalen eller peritoneum
- tilbakevendende eller fremskreden ovariekreft
- behandling med VEGF-hemmere (vaskulær endotelial vekstfaktor-hemmere).

Sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. klaritromycin, ketokonazol, itraconazol eller telitromycin; proteasehemmere som ritonavir, indinavir eller saquinavir; store mengder grapefruktjuice), se pkt. 4.5.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lidelser med økt fare for gastrointestinal perforering

Tilfeller av gastrointestinal perforering har blitt rapportert ved bruk etter markedsføring, inkludert dødelige tilfeller da naloksegeol ble brukt hos pasienter som hadde økt risiko for gastrointestinal perforering. Naloksegeol må ikke brukes hos pasienter med kjent eller mistenkt gastrointestinal obstruksjon eller hos pasienter med økt risiko for tilbakevendende obstruksjon, eller hos pasienter med underliggende kreft som har økt risiko for gastrointestinal perforering (se pkt. 4.3).

Det må utvises forsiktighet ved bruk av naloksegeol hos pasienter med lidelser som kan føre til at gastrointestinalkanalens vegg svekkes (f.eks. alvorlig ulcussykdom, Crohns sykdom, aktiv eller tilbakevendende divertikulitt, malign infiltrasjon i gastrointestinalkanalene eller peritoneale metastaser). Den enkelte pasients totale nytte/risiko-profil må vurderes. Pasienter anbefales å avbryte naloksegeol-behandlingen og umiddelbart informere legen sin dersom de får uvanlige alvorlige eller vedvarende abdominale smerter.

Klinisk viktige forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren

Naloksegeol er en perifert virkende my-opioidreseptorantagonist med begrenset tilgang til det sentrale nervesystemet (CNS). Det er viktig at blod-hjerne-barrieren er intakt for å minimere opptaket av naloksegeol til CNS.

Pasienter med klinisk viktige forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren (f.eks. primære hjernesvulster, CNS-metastaser eller andre inflammatoriske lidelser, aktiv multippel sklerose, avansert Alzheimers sykdom osv.) ble ikke inkludert i kliniske studier, og det kan være fare for at naloksegeol kommer inn i CNS ved slike forstyrrelser. Naloksegeol bør forskrives med forsiktighet til denne typen pasienter, og den enkeltes nytte/risiko-balanse må vurderes, med observasjon av potensielle CNS-effekter, som for eksempel symptomer på opioidabstinens og/eller forstyrrelse av opioidmediert analgetisk effekt.

Dersom det forekommer tegn på forstyrrelse av opioidmediert analgetisk effekt eller opioid-abstinenssyndrom, bør pasientene få beskjed om å avbryte behandlingen med Moventig og ta kontakt med legen sin.

Samtidig bruk av metadon

Det er observert i kliniske studier at pasienter som får metadon som primærbehandling for sin smertetilstand, oftere får gastrointestinale bivirkninger (som for eksempel abdominale smerter og diaré) enn pasienter som ikke får metadon.

I noen få tilfeller ble det observert symptomer som tyder på opioid-abstinens ved bruk av naloksegeol 25 mg hos pasienter som fikk metadon for sin smertetilstand. Dette ble observert hos en høyere andel av pasienter som fikk metadon enn pasienter som ikke fikk metadon.

Pasienter som fikk metadon som behandling for opioidavhengighet var ikke inkludert i disse kliniske studiene, og det bør utvises forsiktighet ved bruk av naloksegeol hos disse pasientene.

Gastrointestinale bivirkninger

Det er i kliniske studier rapportert om alvorlige abdominale smerter og diaré med en 25 mg dose, vanligvis like etter behandlingsoppstart.

Sammenlignet med placebo var det høyere forekomst av behandlingsavbrudd hos pasienter som fikk en 25 mg dose på grunn av diaré (0,7 % for placebo versus 3,1 % for naloksegeol 25 mg) og abdominale smerter (0,2 % versus 2,9 %). Pasienter bør rådes til å informere legen sin umiddelbart om alvorlige, vedvarende eller forverrede symptomer.

Hos pasienter som opplever alvorlige gastrointestinale bivirkninger kan det vurderes å redusere dosen til 12,5 mg, avhengig av respons og tolerabilitet hos den enkelte pasient.

Opioidabstinenssyndrom

Det er rapportert om tilfeller av opioidabstinenssyndrom i kliniske studier av naloksegeol (DSM-5).

Opioid-abstinenssyndrom består av tre eller flere av følgende tegn eller symptomer: dysfori, kvalme eller oppkast, muskelverk, tåreflod, rhinoré, pupilleutvidelse, piloereksjon, svetting, diaré, gjesping, feber eller søvnløshet. Opioid-abstinenssyndrom utvikles vanligvis fra noen minutter til flere dager etter administrering av en opioid-antagonist.

Dersom det mistenkes at en pasient har opioid-abstinenssyndrom, bør pasienten avbryte behandlingen med Moventig og kontakte legen sin.

Pasienter med kardiovaskulære sykdommer

I kliniske intervensjonsstudier av naloksegeol ble pasienter som har hatt hjerteinfarkt i de siste 6 månedene, symptomatisk kongestiv hjertesvikt, åpenbar kardiovaskulær sykdom eller pasienter med QT-intervall på ≥ 500 msek ikke studert (se pkt. 5.1). Det skal utvises forsiktighet ved bruk av Moventig hos disse pasientene.

En QTc-studie utført med naloksegeol hos friske frivillige indikerte ingen forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 5.1).

CYP3A4-induktorer

Bruk av naloksegeol anbefales ikke til pasienter som samtidig bruker sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, rifampicin, johannesurt) (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hemmere

For informasjon om samtidig behandling med CYP3A4-hemmere, se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5.

Nedsatt nyrefunksjon

Startdosen for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 12,5 mg. Dersom det oppstår bivirkninger som påvirker tolerabilitet, bør naloksegeol seponeres. Dosen kan økes til 25 mg hvis pasienten tolererer 12,5 mg godt (se pkt. 5.2).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Bruk av naloksegeol er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bruk av naloksegeol anbefales ikke til slike pasienter.

Moventig inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 12,5 mg / 25 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med CYP3A4-hemmere og -induktorer

Interaksjon med sterke CYP3A4-hemmere

I en åpen, ikke-randomisert crossover-studie med fast sekvens over 3 perioder og 3 behandlinger ble effekten av flere doser ketokonazol på farmakokinetikken til en enkeltdose av naloksegeol evaluert. Resultatet av den samtidige administreringen av ketokonazol og naloksegeol var 12,9 ganger økning (90 % KI: 11,3–14,6) i AUC for naloksegeol og 9,6 ganger økning i C_{max} for naloksegeol (90 % KI: 8,1–11,3), sammenlignet med når naloksegeol ble administrert alene. Derfor er samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3).

Grapefruktjuice er klassifisert som en potent CYP3A4-hemmer ved inntak i store mengder. Det foreligger ingen data om bruk av naloksegeol sammen med grapefruktjuice. Inntak av grapefruktjuice samtidig som man tar naloksegeol bør generelt unngås og kun vurderes i samråd med helsepersonell (se pkt. 4.3).

Interaksjon med moderate CYP3A4-hemmere

I en åpen, ikke-randomisert crossover-studie med fast sekvens over 3 perioder og 3 behandlinger ble effekten av flere doser diltiazem på farmakokinetikken til en enkeltdose av naloksegeol evaluert. Resultatet av den samtidige administreringen av diltiazem og naloksegeol var 3,4 ganger økning (90 % KI: 3,2-3,7) i AUC for naloksegeol og 2,9 ganger økning i C_{max} for naloksegeol (90 % KI: 2,6-3,1), sammenlignet med når naloksegeol ble administrert alene.

Derfor anbefales en dosejustering av naloksegeol ved samtidig behandling med diltiazem og andre moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2). Startdosen for pasienter som får moderate CYP3A4-hemmere er 12,5 mg én gang daglig, og dosen kan økes til 25 mg hvis pasienten tolererer 12,5 mg godt (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter som tar svake CYP3A4-hemmere.

Interaksjon med sterke CYP3A4-induktorer

I en åpen, ikke-randomisert, enkeltdose crossover-studie med fast sekvens over 3 perioder og 3 behandlinger ble effekten av flere doser rifampin på farmakokinetikken til en enkeltdose av naloksegeol evaluert. Resultatet av den samtidige administreringen av rifampin og naloksegeol var 89 % reduksjon (90 % KI: 88 % - 90 %) i AUC for naloksegeol og 76 % reduksjon i C_{max} for naloksegeol (90 % KI: 69 % - 80 %), sammenlignet med når naloksegeol ble administrert alene. Moventig anbefales derfor ikke hos pasienter som tar sterke CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.4).

Interaksjon med P-gp-hemmere

I en dobbeltblind, randomisert, todelt, enkeltcenter crossover-studie ble effekten av kinidin på farmakokinetikken til naloksegeol og effekten av samtidig administrering av naloksegeol og kinidin på morfin-indusert miose evaluert hos friske frivillige. Samtidig administrering av P-gp-hemmeren kinidin resulterte i 1,4 ganger økning i AUC for naloksegeol (90 % KI: 1,3-1,5) og 2,4 ganger økning i C_{max} naloksegeol (90 % KI: 2,2-2,8). Samtidig administrering av naloksegeol og kinidin hemmer ikke den morfin-induserte mioseffekten, noe som tyder på at P-gp-hemmingen ikke gir relevant endring av naloksegeols kapasitet til å krysse blod-hjernebarrieren ved terapeutiske doser.

Siden effektene av P-gp-hemmere på farmakokinetikken til naloksegeol var små sammenlignet med effektene av CYP3A4-hemmere, bør doseringsanbefalinger for Moventig baseres på CYP3A4-hemmende klassifisering (sterk, moderat eller svak) når det administreres samtidig med legemidler som forårsaker hemming av både P-gp og CYP3A4 (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Interaksjon med andre opioidantagonister

Bruk av naloksegeol sammen med en annen opioidantagonist (f.eks. naltrekson, nalokson) skal unngås på grunn av mulighet for at opioidreseptorantagonisme gir en tilleggseffekt og en økt risiko for opioidabstinens.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av naloksegeol hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet der systemisk eksponering var flere ganger høyere enn det terapeutiske eksponeringsnivået (se pkt. 5.3).

Det er en teoretisk mulighet for å fremprovosere opioidabstinens hos fosteret ved bruk av en opioidreseptorantagonist hos moren, som får samtidig behandling med opioider. Naloksegeol er derfor ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om naloksegol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av naloksegol i melk (se pkt. 5.3).

Ved terapeutiske doser utskilles de fleste opioider (f.eks. morfin, meperidin, metadon) i morsmelk i minimale mengder. Det er en teoretisk mulighet for at naloksegol kan fremprovosere opioidabstinens hos et nyfødt barn som får morsmelk, dersom moren behandles med en opioidreseptoragonist. Bruk hos ammende mødre er derfor ikke anbefalt.

Fertilitet

Effekten av naloksegol på fertilitet hos mennesker er ikke studert. Naloksegol viste ingen effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved orale doser opptil 1000 mg/kg per dag (mer enn 1000 ganger human terapeutisk eksponering (AUC) ved anbefalt human dose på 25 mg/dag).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Moventig har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene av naloksegol ($\geq 5\%$), basert på samlede data fra kliniske studier, er: abdominale smerter, diaré, kvalme, hodepine og flatulens. De fleste gastrointestinale bivirkningene ble klassifisert som milde til moderate, forekom tidlig i behandlingen og forsvant ved fortsatt behandling. Det ble ofte rapportert om krampelignende ubehag i forbindelse med disse.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. Frekvensgruppene er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger i henhold til organklasser og frekvens

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Nasofaryngitt			
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>					Hypersensitivitet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Hodepine	Opioid-abstinenssyndrom		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Abdominale smerter ^a , diaré	Flatulens, kvalme, oppkast			Gastrointestinal perforering (se pkt. 4.4)
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>		Hyperhidrose			

Merk: Utvalg av bivirkninger og frekvens basert på 25 mg dose

^a Presenteres i henhold til MedDRA foretrukne termer: «abdominale smerter», «smerter i øvre abdomen», «smerter i nedre abdomen» og «gastrointestinale smerter».

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Opioide abstinenssyndrom

Naloksegeol i terapeutiske doser har minimalt opptak gjennom blod-hjerne-barrieren. Hos noen pasienter er det imidlertid rapportert om en konstellasjon av symptomer som ligner på opioid abstinenssyndrom. De fleste tilfellene ble observert kort tid etter første administrering av legemidlet og var av mild eller moderat intensitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser med naloksegeol på opptil 1 000 mg ble gitt til friske frivillige i kliniske studier. En mulig effekt på sentralnervesystemet (reversering av opioid-indusert miose målt ved pupillometri) ble observert hos én frivillig i gruppen som fikk 250 mg og én frivillig i gruppen som fikk 1 000 mg. I en klinisk studie av pasienter med opioidindusert forstoppelse ble en daglig dose på 50 mg assosiert med økt forekomst av uakseptable gastrointestinale bivirkninger (primært abdominale smerter).

Det finnes ingen kjent antidot mot naloksegeol, og dialyse har ikke vist seg å være effektiv som eliminasjonsmetode i en klinisk studie av pasienter med nyresvikt.

Hvis en pasient som behandles med opioider får en overdose naloksegeol, må pasienten overvåkes nøye for mulige tegn på opioid-abstinenssymptomer eller reversering av sentral analgetisk effekt. Ved kjent eller mistenkt overdose av naloksegeol, bør det gis symptomatisk behandling i tillegg til å overvåke vitale funksjoner.

Pediatrisk populasjon

Bruk av naloksegeol er ikke studert i den pediatriske populasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forstoppelse, perifere opioidreseptorantagonister
ATC-kode: A06AH03

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Naloksegeol er et PEGylert derivat av my-opioidreseptorantagonisten nalokson. PEGylering reduserer naloksegols passive permeabilitet og omdanner også virkestoffet til et substrat for P-glykoprotein-transportøren. På grunn av dårligere permeabilitet og økt effluks av naloksegeol gjennom blod-hjernebarrieren, relatert til P-gp-substrategenskaper, er naloksegols penetrasjon til CNS minimal.

In vitro-studier viser at naloksegeol er en ren antagonist på my-opioidreseptoren. Naloksegeol virker ved å binde til my-opioidreseptorene i gastrointestinalkanalene og ved å virke på de underliggende årsakene til opioidindusert forstoppelse (dvs. redusert gastrointestinal motilitet, hypertensitet og økt væskeabsorpsjon som følge av langsiktig opioidbehandling).

Naloksegeol fungerer som en perifert virkende my-opioidreseptor-antagonist i gastrointestinalkanalene, og reduserer derved den forstoppende effekten av opioider uten å virke inn på den opioid-medierte analgetiske effekten i sentralnervesystemet.

Kardiell elektrofysiologi

I en grundig QT/QTc-studie, definert i henhold til retningslinjene i ICH E14, ble det ikke observert noen klinisk viktige endringer i HR, RR, QT, PR eller QRS-intervaller eller T-bølge-morfologi. Det ble heller ikke identifisert noen spørsmål i forhold til sikkerhet og tolerabilitet i denne studien opptil den høyeste administrerte dosen (150 mg). I henhold til retningslinjene i ICH E14 er dette utvilsomt en negativ grundig QT/QTc-studie.

Klinisk effekt og sikkerhet

Opioidindusert forstoppelse hos pasienter med non-malign smerte.

Effekt og sikkerhet av naloksegeol hos pasienter med opioidindusert forstoppelse og non-malign smerte ble fastslått i to dobbeltblinde, placebo-kontrollerte kliniske replikatstudier (Kodiac 4 og Kodiac 5). Pasienter som tok orale opioider med en minimumsdose på 30 morfin-milligram-ekvivalenter (mme) per dag i minst 4 uker før studiestart og som hadde selvrapportert opioidindusert forstoppelse, var kvalifisert for studien.

Opioidindusert forstoppelse ble bekreftet i løpet av en to-ukersperiode, og var definert som < 3 spontane avføringer (SBMer) per uke i snitt, med symptomer på forstoppelse assosiert med minst 25 % av avføringene. Pasientene fikk ikke bruke lakserende midler bortsett fra bisakodyl som akutt-laksantia dersom de ikke hadde hatt avføring på 72 timer. SBM ble definert som en avføring uten å ha tatt akutt-laksantia (bisakodyl) de siste 24 timene.

Pasienter med median skår i smerteintensitet på den numeriske vurderingsskalaen (Numeric Rating Scale) lik eller høyere enn 7 ble ikke inkludert i studien på grunn av risikoen for å forstyrre effekten som følge av ukontrollert smerte. Pasienter som hadde QTcF > 500 msek ved screening, hadde hatt hjerteinfarkt de siste 6 månedene før randomisering, symptomatisk kongestiv hjertesvikt eller hadde hvilken som helst annen åpenbar kardiovaskulær sykdom ble ekskludert fra de kliniske studiene.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C) ble ekskludert fra de kliniske fase-III-studiene (Kodiac 4 og 5). Derfor er ikke naloksegeol studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Begge de kliniske studiene ble utformet og stratifisert slik at minst 50 % av pasientene som ble randomisert til hver behandlingsarm oppfylte baseline-kriteriene for å kategoriseres som å ha vist inadekvat respons på laksantia (LIR, «laxative inadequate responder»).

Definisjon på inadekvat respons på laksantia

For å kvalifisere som LIR, måtte pasientene i de to ukene før det første studiebesøket ha rapportert om samtidige symptomer på opioidindusert forstoppelse med minst moderat alvorlighetsgrad samtidig som de tok minst én type laksantia i minst fire dager i løpet av pre-studieperioden.

Effekt

Respons over 12 uker i LIR-gruppen

Effekt og effektvarighet ble målt i det primære endepunktet som respons på naloksegeol over en 12 ukers behandlingsperiode, og var definert som ≥ 3 SBMer per uke og endring fra baseline på ≥ 1 SBM per uke i minst 9 av de 12 studieukene og 3 av de siste 4 ukene. Det første av tre multiplisitetbeskyttede sekundære endepunkter var responderraten etter 12 uker i undergruppen med inadekvat respons på laksantia (LIR).

Det var en statistisk signifikant forskjell for dosen på 25 mg versus placebo på responder-andelen hos LIR-undergruppen (med inadekvat respons på laksantia) i Kodiac 4 ($p=0,002$) og Kodiac 5 ($p=0,014$). Under multiplisitetstestingsprosedyren ble det observert statistisk signifikans for behandlingsgruppen som fikk 12,5 mg sammenlignet med placebo i LIR-undergruppen i Kodiac 4 ($p=0,028$), men ikke i Kodiac 5 ($p=0,074$). I Kodiac 4 var responderandelene i gruppene som fikk placebo, 12,5 mg og 25 mg i LIR-undergruppene henholdsvis 28,8 %, 42,6 % og 48,7 %, mens de tilsvarende

responderandelene i Kodiak 5 var 31,4 %, 42,4 % og 46,8 %. I de samlede dataene fra Kodiak 4 og Kodiak 5 var responderandelene i LIR-undergruppen 30,1 % for placebo, 42,5 % for gruppen som fikk 12,5 mg dose, og 47,7 % for gruppen som fikk 25 mg dose, med relativ risiko (95 % KI) for behandlingseffekt versus placebo på 1,410 (1,106, 1,797) og 1,584 (1,253, 2,001) for gruppene som fikk henholdsvis 12,5 mg og 25 mg.

Respons over 12 uker hos pasienter som har vist inadekvat respons på minst to klasser laksantia
Respons på naloksegeol i løpet av 12 uker ble testet i en undergruppe av pasienter som hadde vist inadekvat respons på minst to klasser laksantia – tilsvarende omtrent 20 % av de randomiserte pasientene. I en samlet analyse av Kodiak 4 og Kodiak 5 (90, 88 og 99 pasienter i henholdsvis placebo-, 12,5 mg- og 25 mg-gruppen), ble det observert høyere responsrater i denne populasjonen hos gruppen som fikk 25 mg dose sammenlignet med placebo ($p=0,040$). Responderandelene i denne populasjonen var placebo 30,0 %, 12,5 mg 44,3 % og 25 mg 44,4 %.

Tid til første spontane avføring

Tid til første *spontane* avføring (SBM) i undergruppen med inadekvat respons på laksantia (LIR) etter inntak av den første dosen var kortere for dem som fikk dose på 25 mg sammenlignet med placebo i Kodiak 4 ($p<0,001$) og Kodiak 5 ($p=0,002$). Gruppen som fikk dose på 12,5 mg i LIR-undergruppen viste også kortere tid til første SBM etter første dose sammenlignet med placebo i Kodiak 4 ($p=0,002$) og Kodiak 5 ($p<0,001$). I Kodiak 4 var median tid til første SBM etter første dose 43,4, 20,6 og 5,4 timer for henholdsvis placebo, 12,5 mg og 25 mg-dose. I Kodiak 5 var tilsvarende tid til første SBM etter første dose 38,2, 12,8 og 18,1 timer.

Gjennomsnittlig antall dager per uke med minst én SBM

Det var en økning i gjennomsnittlig antall dager per uke med minst én SBM i undergruppen av pasienter med inadekvat respons på laksantia (LIR) for dem som fikk dose på 25 mg i Kodiak 4 og Kodiak 5 ($p<0,001$ i begge studiene) og for dem som fikk dose på 12,5 mg ($p=0,006$ i begge studiene).

Forbedring i symptomer på opioidindusert forstoppelse

Dosen på 25 mg ga en forbedring av «anstrengelse ved avføring» hos LIR-undergruppen (Kodiak 4 $p=0,043$, Kodiak 5 $p<0,001$). Avføringskonsistens hos LIR-undergruppen målt ved hjelp av Bristol avføringsskala ble forbedret i Kodiak 5 versus placebo ($p<0,001$), men ikke i Kodiak 4 ($p=0,156$). Dosen på 25 mg økte gjennomsnittlig antall dager per uke med minst 1 fullstendig spontane avføring (CSBM) sammenlignet med placebo i LIR-undergruppen i begge studiene (Kodiak 4 $p=0,002$, Kodiak 5 $p<0,001$).

Endepunktet "symptomrespondent"

En «symptomrespondent» ble definert som en pasient som oppfylte både 12-ukers responskriteriene, viste forbedring i forhåndsdefinerte symptomer på opioidindusert forstoppelse og ingen forverring av symptomer. I undergruppen med inadekvat respons på laksantia (LIR) økte andelen symptomrespondenter i begge studiene for gruppen som fikk 25 mg naloksegeol sammenlignet med placebo (Kodiak 4 $p=0,001$, Kodiak 5 $p=0,005$). Andelen symptomrespondenter i LIR-undergruppen for gruppene som fikk placebo, 12,5 mg og 25 mg var henholdsvis 24,6 %, 36, 5 % og 45,3 % i Kodiak 4, og 25,6 %, 33,6 % og 42,7 % i Kodiak 5.

Spørreskjema for pasientevaluering av forstoppelsessymptomer (PAC-SYM)

I både Kodiak 4 og 5 så man en større forbedring (endring fra baseline) av PAC-SYM totalskår (pasientenes evaluering av forstoppelsessymptomer) i undergruppen med inadekvat respons på laksantia (LIR) hos pasienter som fikk 25 mg naloksegeol sammenlignet med placebo etter 12 uker. (Kodiak 4 $p=0,023$, Kodiak 5 $p=0,002$). Dosen på 12,5 mg naloksegeol ga også større forbedring i total PAC-SYM skår ved uke 12 sammenlignet med placebo i begge studienes LIR-undergrupper (Kodiak 4 $p=0,020$ og Kodiak 5 $p=0,001$). Naloksegeol 25 mg ga også større forbedring (endring fra baseline) i PAC-SYM rektal-domeneskår sammenlignet med placebo ved uke 12 i begge studiene (Kodiak 4 $p=0,004$ og Kodiak 5 $p<0,001$) og i PAC-SYM avføring-domeneskår (Kodiak 4 $p=0,031$ og Kodiak 5 $p<0,001$). Det var ingen relevant effekt på abdominale symptomer i noen av studiene (Kodiak 4 $p=0,256$ og Kodiak 5 $p=0,916$).

Risiko for forstyrrelse av opioidmediert analgetisk effekt

Det var ingen klinisk relevante forskjeller mellom naloksegeol 12,5 mg, 25 mg og placebo med hensyn til gjennomsnittlig smerteintensitet, daglig opioiddose eller opioidabstinensskår under 12-ukersstudien.

I de 12-ukers kliniske studiene (Kodiac 4 og 5) var forekomst av rygg smerter 4,3 % for naloksegeol 25 mg sammenlignet med 2,0 % for placebo, og forekomst av smerter i ekstremitetene var 2,2 % for naloksegeol 25 mg sammenlignet med 0,7 % for placebo. I en langsiktig sikkerhetsstudie (Kodiac 8) var forekomst av rygg smerter 8,9 % for naloksegeol 25 mg sammenlignet med 8,8 % for standard behandling. For smerter i ekstremitetene var forekomsten for naloksegeol 25 mg 3,5 % versus 3,3 % for standard behandling.

Sikkerhet og tolerabilitet over en utvidet 12-ukers periode

Kodiac 7 var en 12-ukers sikkerhetsforlengelse der pasienter fra Kodiac 4 kunne fortsette med den samme blindede behandlingen i ytterligere 12 uker (placebo, naloksegeol 12,5 mg eller 25 mg én gang daglig). Hovedmålet var å sammenligne sikkerhet og tolerabilitet i de tre behandlingsgruppene i ytterligere 12 uker (utover det som ble observert i Kodiac 4) ved hjelp av deskriptiv statistikk. Naloksegeol 12,5 mg og 25 mg var generelt godt tolerert sammenlignet med placebo som behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter med non-malign smerte.

I alle behandlingsgruppene, inkludert placebo, ble de forbedringer i PAC-SYM som ble observert i Kodiac 4, opprettholdt for pasientene som fortsatte i Kodiac 7.

Langsiktig sikkerhet og tolerabilitet

Kodiac 8 var en 52-uker lang, randomisert, åpen, multisenter-studie i fase-III med parallelle grupper. Sikkerhet og tolerabilitet av naloksegeol versus standard behandling av opioidindusert forstoppelse ble vurdert hos pasienter med non-malign smerte. Hovedmålet var å evaluere langsiktig sikkerhet og tolerabilitet av naloksegeol 25 mg og å sammenligne med standard behandling ved hjelp av beskrivende statistikk.

Egnede pasienter ble randomisert i et forhold på 2:1 til å få enten naloksegeol 25 mg daglig eller standard behandling for opioidindusert forstoppelse i 52 uker. Pasientene i gruppen for standard behandling fulgte et laksantia-behandlingsregime for opioidindusert forstoppelse fastsatt av utprøver i henhold til beste kliniske vurdering, ekskludert perifere my-opioidreseptor-antagonister.

Av de 844 pasientene som ble randomisert, var det 61,1 % som fullførte studien (definert ved å ha fullført den 2 uker lange oppfølgingsperioden etter den 52 uker lange behandlingsperioden). Totalt hadde 393 og 317 pasienter henholdsvis minst 6 og 12 måneders eksponering overfor naloksegeol 25 mg i denne studien, som oppfylte de angitte eksponeringskriteriene.

Langvarig eksponering overfor naloksegeol 25 mg i opptil 52 uker var generelt godt tolerert av pasienter med opioidindusert forstoppelse og non-malign smerte. I løpet av den 52 uker lange behandlingsperioden var det ingen viktige, uventede forskjeller i sikkerhets- og tolerabilitetsfunn mellom gruppen som fikk naloksegeol 25 mg og gruppen som fikk standard behandling.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Moventig i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved opioidindusert forstoppelse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes naloksegeol raskt, og maksimal konsentrasjon (C_{max}) oppnås etter mindre enn 2 timer. Hos de fleste observeres en sekundær topp i plasmakonsentrasjonen av naloksegeol omtrent 0,4 til 3 timer etter den første toppen. Enterohepatisk resirkulasjon kan være en forklaring siden det ble observert utstrakt biliær ekskresjon hos rotter.

Effekt av mat: Et måltid med høyt fettinnhold økte absorpsjonsgraden og -hastigheten til naloksekol. $C_{\max}$, og AUC (området under plasmakonsentrasjons-/tidskurven) økte med henholdsvis ca. 30 % og 45 %.

En knust naloksekoltablett blandet med vann og gitt oralt eller administrert via en nasogastrisk sonde til magen, er bioekvivalent med en hel tablett. Med median $t_{\max}$ er på henholdsvis 0,75 timer og 1,50 timer (variasjon: 0,23 til 5,02 timer) for den knuste tablett gitt oralt og for den knuste tablett administrert via nasogastrisk sonde.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum i slutfasen (V_z/F) hos friske frivillige var fra 968 til 2140 liter på tvers av doseringsgrupper og studier. Resultater fra en QWBA-studie (Quantitative Whole Body Autoradiography) av rotter, samt mangel på antagonisme av opiateffekter på CNS hos mennesker ved naloksekol-doser på mindre enn 250 mg, indikerer minimal distribusjon av naloksekol til CNS.

Plasmaproteinbinding for naloksekol hos mennesker var lav, og ubundet fraksjon var fra 80 % til 100 %.

Biotransformasjon

I en massebalansestudie hos mennesker ble det identifisert totalt 6 metabolitter i plasma, urin og feces. Disse metabolittene representerte mer enn 32 % av den administrerte dosen og ble dannet via *N*-dealkylering, *O*-demetylering, oksidering og delvis tap av PEG-kjeden. Ingen av metabolittene forekom i en konsentrasjon på > 10 % av plasmakonsentrasjonen av modersubstansen eller av total modersubstans og metabolittrelatert materiale.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon av radiomerket naloksekol ble henholdsvis 68 % og 16 % av den totale administrerte dosen gjenfunnet i feces og urin. Modersubstansen som utskilles i urin utgjorde mindre enn 6 % av den totale administrerte dosen. Nyreutskillelse er derfor en mindre viktig eliminasjonsbane for naloksekol.

I kliniske farmakologistudier var halveringstiden til naloksekol ved terapeutiske doser fra 6–11 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

På tvers av dosene som ble evaluert, økte maksimal plasmakonsentrasjon og AUC doseproporsjonalt, eller omtrent doseproporsjonalt.

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

Det er en liten effekt av alder på farmakokinetikken til naloksekol (omtrent 0,7 % økning i AUC for hvert års økning i alder). Dosejustering anbefales ikke hos eldre pasienter. Pasienter på over 65 år er representert i de kliniske fase III-studiene.

Kliniske studier av naloksekol inkluderte ikke tilstrekkelig antall pasienter på 75 år eller eldre til å fastslå hvorvidt de responderer på en annen måte enn yngre pasienter. Basert på virkestoffets virkningsmekanisme er det imidlertid ikke noe teoretisk grunnlag for et behov for dosejusteringer i denne aldersgruppen.

For doseringsanbefalinger for pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Kjønn har ingen innvirkning på farmakokinetikken til naloksekol.

Etnisitet

Effekten av etnisitet på farmakokinetikken til naloksekol er liten (AUC ca. 20 % lavere hos andre grupper enn kaukasiske), og ingen dosejustering er derfor nødvendig.

Kroppsvekt

Eksposering for naloksegol ble funnet å øke med økende vekt, men forskjellene i eksposering ble ikke vurdert som klinisk relevante.

Nedsatt nyrefunksjon

Siden utskillelse via nyrene er en mindre viktig eliminasjonsmåte for naloksegol, var effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til naloksegol minimal hos de fleste pasientene, uavhengig av alvorlighetsgrad av nyresvikt (moderat, alvorlig og terminal). Hos 2 av 8 pasienter (både i gruppen med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, men ikke i gruppen med terminal nyresvikt) ble det imidlertid observert opptil 10 ganger økt eksposering for naloksegol. Hos disse pasientene kan nedsatt nyrefunksjon virke negativt inn på andre eliminasjonsbaner (lever-/tarm-legemiddelmetabolisering, osv.), som fører til høyere eksposering.

Startdosen for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 12,5 mg. Dersom det oppstår bivirkninger som påvirker tolerabilitet, bør naloksegol seponeres. Dosen kan økes til 25 mg hvis pasienten tolererer 12,5 mg godt (se pkt. 4.2).

Eksposering for naloksegol hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD) som får hemodialyse, var tilsvarende som hos friske frivillige med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble observert mindre enn 20 % nedgang i AUC og 10 % nedgang i C_{max} hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B).

Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) på farmakokinetikken til naloksegol ble ikke evaluert. Bruk av dette legemidlet anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til naloksegol er ikke studert i den pediatriske populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og fertilitet.

Det ble utført embryoføtale utviklingsstudier av rotter og kaniner. Det ble observert en potensielt behandlingsrelatert økning i forekomst av skjelettvarianten todelt forbeining av ryggvirvelsentrums og ett enkelt foster med medfødt fravær av testikler, ved den høyeste dosen som ble testet i den embryoføtale utviklingsstudien av rotter. Det ble observert en mulig behandlingsrelatert føtal skjelettmisdannelse av sammenvokste virvelbuer ved den høyeste dosen som ble testet i den embryoføtale utviklingsstudien av kaniner, i fravær av maternal toksisitet. I en separat pre- og post-natal utviklingsstudie av rotter var kroppsvekten lavere for unger av hankjønn etter maternal administrering ved den høye dosen. Alle disse effektene ble kun observert ved eksposering vurdert som tilstrekkelig over maksimal human eksposering, noe som indikerer liten relevans for klinisk bruk.

Det ble utført karsinogenitetsstudier av naloksegol med rotter og mus. Hos hannrotter ble det observert en doserelatert økning i Leydig celleadenomer og interstitiell cellehyperplasi ved eksposering vurdert som tilstrekkelig over maksimal human eksposering. De observerte neoplastiske endringene er godt kjente hormonelle og sentralt medierte effekter hos rotter, som ikke er relevante for mennesker.

Studier av rotter som dier har vist at naloksegol utskilles i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E 421)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Propylgallat (E 310)

Tablettdrasjering

Hypromellose (E 464)

Titandioksid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Rødt jernoksid (E 172)

Svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/alu-blister.

12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelser på 30 og 90 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger.

Pakningsstørrelser på 30 x 1 og 90 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforert endoseblisterpakning.

25 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelser på 10, 30 og 90 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger.

Pakningsstørrelser på 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforert endoseblisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Tabletten kan knuses til pulver og blandes med vann (120 ml), og blandingen administreres via nasogastrisk sonde (CH8 eller større). Etter administrasjon av blandingen er det viktig å skylle gjennom den nasogastriske sonden med vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. desember 2014
Dato for siste fornyelse: 23. september 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Moventig 12,5 mg filmdrasjerte tabletter
naloxegolum

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 12,5 mg naloksegol (som naloksegoloksalat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/962/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/14/962/002 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/14/962/008 30 x 1 filmdrasjerte tabletter (éndose)
EU/1/14/962/003 90 x 1 filmdrasjerte tabletter (éndose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

moventig 12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Moventig 25 mg filmdrasjerte tabletter
naloxegolum

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg naloksegol (som naloksegoloksalat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter.
30 x 1 filmdrasjerte tabletter.
90 x 1 filmdrasjerte tabletter.
100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

moventig 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Perforerte éndoseblisterpakninger
Ikke-perforerte blisterpakninger

1. LEGEMIDLETS NAVN

Moventig 12,5 mg tabletter
naloxegolum

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Perforerte éndoseblisterpakninger
Ikke-perforerte blisterpakninger

1. LEGEMIDLETS NAVN

Moventig 25 mg tabletter
naloxegolum

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Moventig 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Moventig 25 mg filmdrasjerte tabletter

naloksegol (naloxegolum)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Moventig er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Moventig
3. Hvordan du bruker Moventig
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Moventig
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Moventig er og hva det brukes mot

Moventig inneholder virkestoffet naloksegol. Det er et legemiddel for voksne som brukes mot forstoppelse forårsaket av jevnlig bruk av smertestillende medisiner som kalles opioider (f.eks. morfin, oksykodon, fentanyl, tramadol, kodein). Moventig brukes i de tilfeller der andre typer avføringsmidler ikke har virket godt nok, og gitt lindrende effekt på forstoppelse.

Forstoppelse som er forårsaket av opioider kan føre til symptomer som:

- magesmerter
- anstrengelse ved avføring (å måtte presse veldig hardt for å få avføringen ut av endetarmen, noe som også kan forårsake smerte i anus når man presser)
- hard avføring (avføring som er «like hard som en stein»)
- ufullstendig tømming av endetarmen (etter avføring føles det som om det fortsatt er avføring i endetarmen som trenger å komme ut)

Hos pasienter som tar opioider og har forstoppelse, og som har forsøkt minst ett avføringsmiddel med bare delvis lindring av forstoppelsen, har det i kliniske studier vist seg at Moventig øker antallet avføringer og lindrer symptomene på forstoppelse forårsaket av opioider.

2. Hva du må vite før du bruker Moventig

Bruk ikke Moventig:

- dersom du er allergisk overfor naloksegol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom tarmene dine er, eller kan være, blokkerte eller du er blitt advart om at det er fare for at tarmene dine kan bli blokkerte.
- dersom du har kreft i tarmene eller bukhinnen (en hinne i bukhalen), fremskreden eller tilbakevendende eggstokkreft eller dersom du bruker legemidler brukt til behandling av kreft som for eksempel VEGF-hemmere (f.eks. bevacizumab).

- dersom du tar enkelte andre legemidler som ketokonazol eller itraconazol (til behandling av soppinfeksjoner), klaritromycin eller telitromycin (antibiotika) eller ritonavir, indinavir eller sakonavir (til behandling av hiv).

Bruk ikke Moventig hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Moventig, hvis du ikke er sikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Moventig:

- dersom du har magesår, Crohns sykdom (en betennelsessykdom i tarmene), divertikulitt (en annen betennelsessykdom i tarmene), kreft i tarmene eller i bukhinnen (en hinne i bukhulen), eller andre lidelser som kan skade tarmveggene.
- dersom du har uvanlig kraftige, vedvarende eller forverrede magesmerter.
- dersom den naturlige beskyttelsesbarrieren mellom blodårene i hodet og i hjernen er skadet, for eksempel hvis du har kreft i hjernen eller i sentralnervesystemet, eller dersom du har en sykdom i sentralnervesystemet som multippel sklerose eller Alzheimers sykdom – kontakt lege øyeblikkelig hvis du opplever manglende smertestillende effekt av dine opioider (sterke smertestillende legemidler) eller du får symptomer på opioidabstinenssyndrom (se avsnitt 4).
- dersom du tar metadon (se avsnittet under: «Andre legemidler og Moventig»).
- dersom du har hatt hjerteinfarkt i løpet av de siste 6 månedene, hjertesvikt med daglig kortpustethet eller andre alvorlige hjerteproblemer som forårsaker daglige symptomer.
- dersom du har nyreproblemer – legen kan be deg om å ta en annen dose (se avsnittet under: «Hvordan du bruker Moventig»).
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg, eller du ikke er sikker, bør du rådføre deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Moventig.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier mens du bruker Moventig:

- dersom du får kraftige, vedvarende eller forverrede magesmerter. Dette kan være et symptom på skade på tarmveggene, og kan være livstruende. Kontakt legen din umiddelbart – det kan være du trenger en lavere dose eller må avbryte behandlingen med Moventig.
- dersom du skal avbryte opioidbehandlingen i mer enn 24 timer.
- dersom du opplever symptomer på opioidabstinenssyndrom (se avsnitt 4 under). Kontakt legen din – det kan være du må avbryte behandlingen med Moventig.

Barn og ungdom

Moventig er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år fordi det ikke har vært studert hos disse aldersgruppene.

Andre legemidler og Moventig

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Informer legen din om hva slags opioider du tar, samt hvor stor dose.

Bruk ikke Moventig dersom du tar noen av følgende legemidler (se avsnittet: «Bruk ikke Moventig»):

- ketokonazol eller itraconazol - til behandling av soppinfeksjoner
- klaritromycin eller telitromycin - antibiotika
- ritonavir, indinavir eller sakonavir – til behandling av hiv

Bruk ikke Moventig hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Informér lege, apotek eller sykepleier dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- andre legemidler mot forstoppelse (alle typer laksantia)
- metadon
- diltiazem eller verapamil (mot høyt blodtrykk eller angina). Det kan være du trenger en lavere dose med Moventig.

- rifampicin (et antibiotikum), karbamazepin (mot epilepsi) eller urtemedisinen johannesurt (mot depresjon). Det kan hende at du må slutte med Moventig
- legemidler kalt «opioidantagonister» (slik som naltrekson og nalokson) som brukes til å motvirke virkningene av opioider.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg, eller du ikke er sikker, bør du rådføre deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Moventig.

Inntak av Moventig sammen med drikke

Du bør ikke drikke store mengder grapefruktjuice når du bruker Moventig. Dette er fordi store mengder grapefruktjuice kan påvirke hvor mye naloksegol som tas opp i kroppen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det finnes tilleggsinformasjon om bruken av dette legemidlet hos gravide, og bruk av Moventig under graviditet er ikke anbefalt.

Siden det ikke er kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk, skal Moventig ikke brukes under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Moventig antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Moventig inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 12,5 mg / 25 mg tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Moventig

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett på 25 mg per dag.

Ta Moventig om morgenen for å unngå å måtte gå på do om natten. Moventig bør tas på tom mage, minst 30 minutter før dagens første måltid eller 2 timer etter dagens første måltid.

Når behandling med Moventig påbegynnes, behøver du ikke å avslutte bruken av avføringsmidler, med mindre legen din sier du skal det. Moventig kan brukes med eller uten avføringsmidler.

Slutt å bruke Moventig hvis smertebehandlingen med opioider også avsluttes.

Legen din kan kanskje gi deg beskjed om å ta en lavere dose på 12,5 mg

- dersom du har nyreproblemer
- dersom du tar diltiazem eller verapamil (mot høyt blodtrykk eller angina)

Legen din kan kanskje gi deg beskjed om å øke dosen til 25 mg, avhengig av hvordan dette legemidlet virker på deg.

Dersom du har problemer med å svelge tablett

Dersom du har problemer med å svelge tablett kan du knuse den og blande den med vann på følgende måte:

- Knus tablett til pulver
- Hell pulveret over i et halvt glass med vann (120 ml)
- Rør om og drikk umiddelbart

- Skyll det tomme glasset med et halvt glass vann (120 ml) og drikk det for å være sikker på at det ikke ligger noe legemiddel igjen.

Dersom du tar for mye av Moventig

Rådfør deg med legen din eller dra til legevakt dersom du tar for mye Moventig.

Dersom du har glemt å ta Moventig

- Hvis du glemmer en dose Moventig, skal du ta dosen så snart du husker på det. Men hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose, skal du hoppe over dosen du glemte.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Avbryt behandlingen med legemidlet og kontakt lege umiddelbart hvis du får symptomer på opioidabstinens (dersom du har en kombinasjon av tre eller flere av disse symptomene: følelse av nedstemthet, kvalme, oppkast, muskelverk, økt tåreflod, rennende nese, utvidede pupiller, gåsehud, kraftig svetting, diaré, gjesping, feber eller søvnløshet) som vanligvis oppstår innen de første dagene etter oppstart av behandling med naloksegol. Symptomer på opioidabstinens kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.

Andre mulige bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- magesmerter
- diaré (hyppig, tynn avføring)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- luftplager
- kvalme
- oppkast
- nasofaryngitt (rennende eller tett nese)
- hodepine
- kraftig svetting

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- allergisk reaksjon
- gastrointestinal perforering (et hull som oppstår i tarmveggen)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Moventig

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Moventig

- Virkestoffet er naloksegol.
 - Hver Moventig 12,5 mg filmdrasjert tablett inneholder 12,5 mg naloksegol som naloksegoloksalat.
 - Hver Moventig 25 mg filmdrasjert tablett inneholder 25 mg naloksegol som naloksegoloksalat.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), krysskarmellosenatrium (E 468) – se avsnitt 2 under «Moventig inneholder natrium», magnesiumstearat (E 470b), propylgallat (E 310).
 - Filmdrasjering: hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), makrogol (E 1521), rødt jernoksid (E 172) og svart jernoksid (E 172).

Hvordan Moventig ser ut og innholdet i pakningen

Moventig 12,5 mg: lys fiolett og oval, filmdrasjert tablett, i størrelsen 10,5 x 5,5 mm. Tabletten er merket med «nGL» på én side og «12,5» på den andre.

Moventig 25 mg: lys fiolett og oval, filmdrasjert tablett, i størrelsen 13 x 7 mm. Tabletten er merket med «nGL» på én side og «25» på den andre.

Moventig 12,5 mg tabletter finnes i ikke-perforerte aluminium blisterpakninger i pakningsstørrelser på 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter og i perforerte endoseblisterpakninger i pakningsstørrelse på 30 x 1 eller 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Moventig 25 mg tabletter finnes i ikke-perforerte aluminium blisterpakninger i pakningsstørrelser på 10, 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter og i perforerte endoseblisterpakninger i pakningsstørrelse på 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil være tilgjengelige i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.