

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Moventig 12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Moventig 25 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Moventig 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém oxalato de naloxegol equivalente a 12,5 mg de naloxegol.

### Moventig 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém oxalato de naloxegol equivalente a 25 mg de naloxegol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

### Moventig 12,5 mg comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido malva oval, 10,5x5,5 mm.

### Moventig 25 mg comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido malva oval, 13x7 mm.

Os comprimidos têm a gravação “nGL” num dos lados e a dosagem do comprimido no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Moventig é indicado para o tratamento da obstipação induzida por opioides (OIO), em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a laxante(s).

Para definição de resposta inadequada a laxante(s), ver secção 5.1.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Moventig é 25 mg uma vez por dia.

Moventig poderá ser utilizado com ou sem laxantes. O tratamento com Moventig tem de ser descontinuado assim que a terapêutica sistémica com opioides for cessada.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é recomendado ajuste da dose com base na idade (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

A dose inicial para doentes com insuficiência renal moderada ou grave é 12,5 mg. Se ocorrerem efeitos secundários com impacto na tolerabilidade, o naloxegol deve ser interrompido. A dose pode ser aumentada para 25 mg se a dose de 12,5 mg for bem tolerada pelo doente (ver secção 5.2).

Não é necessário ajuste da dosagem em doentes com compromisso renal ligeiro.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

A segurança e eficácia não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2). A utilização em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada.

#### *Inibidores do CYP3A4*

A dose inicial para doentes que estejam a tomar inibidores moderados do CYP3A4 (p.ex. diltiazem, verapamilo) é 12,5 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 25 mg se a dose de 12,5 mg for bem tolerada pelo doente (ver secção 4.5).

Não é necessário ajuste da dose em doentes a tomar inibidores fracos do CYP3A4 (p.ex. alprazolam, atorvastatina) (ver secção 4.5).

#### *Doentes com dor oncológica*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com dor oncológica (ver secção 4.3).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de naloxegol em crianças com <18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral

Recomenda-se que, para conveniência do doente, Moventig seja tomado de manhã, para evitar movimentos intestinais durante a noite.

Moventig deve ser tomado com o estômago vazio pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição do dia ou 2 horas após a primeira refeição do dia.

Para doentes que são incapazes de engolir o comprimido inteiro, o comprimido pode ser esmagado e misturado em meio copo de água (120 ml) e bebido imediatamente. O copo deve ser enxaguado com meio copo adicional de água (120 ml) e deve beber-se o conteúdo. Consultar a secção 6.6 para obter mais informações sobre a administração por sonda nasogástrica.

### **4.3 Contraindicações**

#### *Hipersensibilidade*

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou qualquer outro antagonista opioide.

#### *Obstrução gastrointestinal*

Doentes com obstrução gastrointestinal (GI) conhecida ou suspeita ou doentes com risco acrescido de obstrução recorrente, devido ao potencial para perfuração GI (ver secção 4.4).

#### *Condições em doentes com dor oncológica*

- Doentes com cancro que se encontram em risco acrescido de perfuração GI, tais como os que possuem:
  - neoplasias subjacentes ao trato GI ou peritoneu
  - cancro do ovário recorrente ou avançado
  - tratamento inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

#### *Inibidores potentes do CYP3A4*

A utilização concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. claritromicina, cetoconazol, itraconazol ou telitromicina; inibidores das proteases tais como ritonavir, indinavir ou saquinavir; sumo de toranja, quando consumido em grandes quantidades), ver secção 4.5.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### *Condições com potencial acrescido para perfuração gastrointestinal*

Foram notificados casos de perfuração GI no enquadramento pós-comercialização, incluindo casos fatais quando o naloxegol foi utilizado em doentes com um risco acrescido de perfuração GI. O naloxegol não pode ser utilizado em doentes com diagnóstico ou suspeita de obstrução GI ou em doentes com um risco acrescido de obstrução recorrente, ou em doentes com cancro subjacente com um risco elevado de perfuração GI (ver secção 4.3).

É necessária precaução relativa à utilização de naloxegol em doentes com qualquer condição que possa comprometer a integridade da parede do trato GI (p. ex. úlcera péptica grave, doença de Crohn, diverticulite ativa ou recorrente, neoplasias infiltrativas do trato GI ou metástases peritoneais). Deve ter-se em consideração o perfil geral de benefício-risco para cada doente. Os doentes devem ser aconselhados a interromper a terapêutica com naloxegol e notificar, imediatamente, o seu médico se desenvolverem dor abdominal anormalmente grave ou persistente.

##### *Disrupções clinicamente relevantes da barreira hematoencefálica*

O naloxegol é um antagonista do recetor opioide miu de ação periférica com acesso restrito ao sistema nervoso central (SNC). A integridade da barreira hematoencefálica é importante para minimizar a passagem do naloxegol para o SNC.

Doentes com disrupções clinicamente relevantes da barreira hematoencefálica (p. ex. neoplasias malignas primárias do cérebro, metástases no SNC ou outras condições inflamatórias, esclerose múltipla ativa, doença de Alzheimer avançada, etc) não foram incluídos em estudos clínicos e podem correr o risco de entrada de naloxegol no SNC. O naloxegol deve ser prescrito com precaução nestes doentes e deve ser tida em conta a relação benefício-risco individual considerando os potenciais efeitos no SNC, como os sintomas de abstinência de opioides e/ou interferência na analgesia mediada pelos opioides.

Se ocorrer evidência de interferência na analgesia mediada pelos opioides ou síndrome de abstinência de opioides, os doentes devem ser instruídos para interromper Moventig e contactar o seu médico.

##### *Utilização concomitante com metadona*

Foi observado, em estudos clínicos, que os doentes que recebem metadona como terapêutica primária para controlo da sua condição de dor, têm reações adversas GI com uma frequência superior (tais como dor abdominal e diarreia) relativamente aos doentes que não recebem metadona.

Foram observados, em alguns casos, sintomas sugestivos de abstinência de opioides com a utilização de naloxegol 25 mg em doentes que recebem metadona para a sua condição de dor. Esta situação foi observada numa proporção superior de doentes a tomar metadona relativamente aos doentes que não estavam a tomar metadona.

Os doentes que estavam a tomar metadona para o tratamento da dependência de opioides não foram incluídos no programa de desenvolvimento clínico e a utilização de naloxegol nestes doentes deve ser abordada com precaução.

#### *Reações adversas gastrointestinais*

Observaram-se notificações de dor abdominal grave e diarreia em estudos clínicos com uma dose de 25 mg, ocorrendo normalmente pouco tempo depois do início do tratamento.

Verificou-se uma incidência superior de interrupção em doentes a tomar uma dose de 25 mg em comparação com placebo devido a diarreia (0,7% para o placebo versus 3,1% para o naloxegol 25 mg) e dor abdominal (0,2% versus 2,9%, respetivamente). Os doentes devem ser aconselhados a notificar, imediatamente, ao seu médico, sintomas graves, persistentes ou agravamento dos sintomas. Pode considerar-se a redução da dose para 12,5 mg em doentes que experienciem acontecimentos adversos GI graves, dependendo da resposta e tolerabilidade de cada doente.

#### *Síndrome de abstinência de opioides*

Foram notificados casos de síndrome de abstinência de opioides no programa clínico de naloxegol (DSM-5).

A síndrome de abstinência de opioides é um conjunto de três ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: humor disfórico, náuseas ou vômito, dores musculares secreção lacrimal ou rinorreia, dilatação da pupila ou piloereção ou sudorese, diarreia, bocejar, febre ou insónia. A síndrome de abstinência desenvolve-se, normalmente, entre minutos e vários dias após a administração de um antagonista opioide.

Se se suspeitar de síndrome de abstinência de opioides, o doente deve interromper Moventig e contactar o seu médico.

#### *Doentes com doença cardiovascular*

Em estudos clínicos intervencionais com naloxegol, os doentes que tiveram história recente de enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, doença cardiovascular explícita ou doentes com intervalo QT  $\geq$  500 msec não foram estudados (ver secção 5.1). Moventig deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Um estudo QTc realizado com naloxegol em voluntários saudáveis não indicou qualquer prolongamento do intervalo QT (ver secção 5.1).

#### *Indutores do CYP3A4*

O naloxegol não é recomendado em doentes que estão a tomar indutores potentes do CYP3A4 (p. ex. carbamazepina, rifampicina, hipericão) (ver secção 4.5).

#### *Inibidores do CYP3A4*

Para informação relativa à utilização concomitante com inibidores do CYP3A4, ver secções 4.2, 4.3 e 4.5.

#### *Compromisso renal*

A dose inicial para doentes com insuficiência renal moderada ou grave é de 12,5 mg. Se ocorrerem efeitos secundários com impacto na tolerabilidade, o naloxegol deve ser interrompido. A dose pode ser aumentada para 25 mg se a dose de 12,5 mg for bem tolerada pelo doente (ver secções 4.2 e 5.2).

#### *Compromisso hepático grave*

O naloxegol não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave. A utilização de naloxegol não é recomendada nestes doentes.

#### *Moventig contém sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido 12,5 mg / 25 mg ou seja, é praticamente “isento de sódio”

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Interações com os inibidores e indutores do CYP3A4

#### *Interação com inibidores potentes do CYP3A4*

Num estudo cruzado, aberto, não aleatorizado, de sequência fixa, de 3 períodos, de 3 tratamentos, para avaliar o efeito de doses múltiplas de cetoconazol na farmacocinética (PK) de naloxegol em dose única, a administração concomitante de cetoconazol e naloxegol resultou num aumento de 12,9 vezes (90% IC: 11,3-14,6) na AUC de naloxegol e num aumento de 9,6 vezes na  $C_{máx}$  do naloxegol (90% IC: 8,1-11,3), comparativamente ao naloxegol administrado isoladamente. Assim, a utilização concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 é contraindicada (ver secção 4.3).

O sumo de toranja tem sido classificado como um inibidor potente do CYP3A4, quando consumido em grandes quantidades. Não há dados disponíveis sobre o uso concomitante de naloxegol com o sumo de toranja. O consumo concomitante de sumo de toranja enquanto se toma naloxegol deve, de um modo geral, ser evitado e deve ser considerado apenas após consulta com um prestador de cuidados de saúde (ver secção 4.3).

#### *Interação com inibidores moderados do CYP3A4*

Num estudo cruzado, aberto, não aleatorizado, de sequência fixa, de 3 períodos, de 3 tratamentos, para avaliar o efeito de doses múltiplas de diltiazem na farmacocinética (PK) de naloxegol em dose única, a administração concomitante de diltiazem e naloxegol resultou num aumento de 3,4 vezes (90% IC: 3,2-3,7) na AUC de naloxegol e num aumento de 2,9 vezes na  $C_{máx}$  do naloxegol (90% IC: 2,6-3,1), comparativamente ao naloxegol administrado isoladamente.

Assim, recomenda-se o ajuste da dose de naloxegol quando administrado concomitantemente com diltiazem ou outros inibidores moderados do CYP3A4 (ver secção 4.2). A dose inicial para doentes a tomar inibidores moderados do CYP3A4 é 12,5 mg uma vez por dia e a dose pode ser aumentada para 25 mg se a dose de 12,5 mg for bem tolerada pelo doente (ver secção 4.2).

Não é necessário ajuste da dose em doentes a tomar inibidores fracos do CYP3A4.

#### *Interação com indutores potentes do CYP3A4*

Num estudo cruzado, aberto, não aleatorizado, de sequência fixa, de 3 períodos, de 3 tratamentos, de dose única, para avaliar o efeito de doses múltiplas de rifampicina na farmacocinética (PK) de naloxegol em dose única, a administração concomitante de rifampicina e naloxegol resultou numa diminuição de 89% (90% IC: 88%-90%) na AUC de naloxegol e numa diminuição de 76% na  $C_{máx}$  do naloxegol (90% IC: 69%-80%), comparativamente ao naloxegol administrado isoladamente. Assim, não se recomenda a utilização de Moventig em doentes que estejam a tomar indutores potentes do CYP3A4 (ver secção 4.4).

#### *Interação com inibidores da P-gp (glicoproteína-P)*

Um estudo duplamente cego, aleatorizado, 2 partes, cruzado com um único centro foi realizado para avaliar o efeito da quinidina na farmacocinética do naloxegol e o efeito da administração concomitante de naloxegol e quinidina na miose induzida pela morfina em voluntários saudáveis. A administração concomitante do inibidor da P-gp quinidina resultou num aumento de 1,4 vezes na AUC (90% IC: 1,3-1,5) e num aumento de 2,4 vezes na  $C_{máx}$  (90% IC: 2,2-2,8) de naloxegol. A administração concomitante de naloxegol e quinidina não antagoniza o efeito da miose induzida pela morfina, sugerindo que a inibição da P-gp não altera significativamente a capacidade do naloxegol atravessar a barreira hematoencefálica em doses terapêuticas.

Uma vez que os efeitos dos inibidores da P-gp sobre a PK do naloxegol foram reduzidos relativamente aos efeitos dos inibidores do CYP3A4, as recomendações posológicas para Moventig quando administrado concomitantemente com medicamentos que causem a inibição de ambos, P-gp e CYP3A4, deve basear-se no grau de inibição do CYP3A4 – potente, moderado ou fraco (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

#### Interação com outros antagonistas opioides

Deve evitar-se a utilização de naloxegol com outros antagonistas opioides (p. ex. naltrexona, naloxona) devido ao potencial para um efeito aditivo do antagonismo do recetor de opioides e a um aumento do risco de abstinência do opioide.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de naloxegol em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva quando a exposição sistémica foi várias vezes superior à exposição a níveis terapêuticos (ver secção 5.3).

Existe um potencial teórico para provocar abstinência de opioides no feto, pela utilização de um antagonista do receptor opioide na mãe, que está a ser tratada concomitantemente com um opioide. Assim, não se recomenda a utilização de naloxegol durante a gravidez.

#### Amamentação

Desconhece-se se naloxegol é excretado no leite humano. Os dados toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de naloxegol no leite (ver secção 5.3).

Em doses terapêuticas, a maioria dos opioides (p. ex. morfina, meperidina, metadona) é excretada para o leite materno em quantidades mínimas. Existe uma possibilidade teórica do naloxegol poder provocar sintomas de abstinência de opioides num recém-nascido a ser amamentado, cuja mãe esteja a tomar um agonista do recetor de opioides. Portanto, não é recomendada a utilização em mães a amamentar.

#### Fertilidade

O efeito de naloxegol na fertilidade em humanos não foi estudado. Foi descrito que o naloxegol não tem efeito na fertilidade de machos e fêmeas de rato em doses orais até 1.000 mg/kg por dia (superior a 1.000 vezes a exposição terapêutica humana (AUC) na dose recomendada para o homem de 25 mg/dia).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Moventig sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Nos dados obtidos a partir dos estudos clínicos, as reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas com naloxegol ( $\geq 5\%$ ) são: dor abdominal, diarreia, náuseas, cefaleia e flatulência. A maior parte das reações adversas gastrointestinais foi classificada como ligeira a moderada, ocorreu no início do tratamento e foi resolvida com a continuação do tratamento. Estas foram frequentemente notificadas como tendo uma componente de desconforto provocada por câibra.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistema de Órgãos. As categorias da frequência são definidas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1 Reações adversas por Classe de Sistema de Orgãos (CSO) e frequência**

Classe de Sistema de Orgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Infeções e infestações</i>		Nasofaringite			
<i>Doenças do sistema imunitário</i>					Hipersensibilização
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Cefaleia	Síndrome de abstinência de opioides		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Dor abdominal <sup>a</sup> , diarreia	Flatulência, náuseas, vômito			Perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4)
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Hiperidrose			

Nota: Seleção de RAMs e das suas frequências com base na dose de 25 mg

<sup>a</sup> Reflete os Termos Preferenciais do MedDRA de: “dor abdominal”, “dor abdominal alta”, “dor abdominal baixa” e “dor gastrointestinal”.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Síndrome de abstinência de opioides*

O naloxegol, em doses terapêuticas, tem uma absorção mínima através da barreira hematoencefálica. Contudo, em alguns doentes foi notificado um conjunto de sintomas semelhantes a síndrome de abstinência central de opioides. A maioria dessas notificações foi observada pouco tempo após a administração inicial do fármaco e tiveram uma intensidade ligeira ou moderada.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Appendix V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas, em voluntários saudáveis a participar em estudos clínicos, doses de naloxegol até 1.000 mg. Observou-se um potencial efeito no SNC (reversão da miose induzida pelos opioides, medida por pupilometria) em 1 voluntário no grupo de 250 mg e 1 voluntário no grupo de 1.000 mg. Num estudo clínico em doentes com OIO, uma dose diária de 50 mg foi associada a um aumento da incidência de efeitos gastrointestinais não toleráveis (principalmente dor abdominal).

Não é conhecido nenhum antídoto para o naloxegol e verificou-se, num estudo clínico com doentes com insuficiência renal, que a diálise é ineficaz como meio de eliminação.

Se um doente em tratamento com opioides receber uma sobredosagem de naloxegol, o doente deve ser monitorizado cuidadosamente para a potencial evidência de sintomas de abstinência de opioides ou reversão do efeito analgésico central. Em casos de sobredosagem com naloxegol, conhecida ou suspeita, deve efetuar-se tratamento sintomático bem como a monitorização das funções vitais.

#### População pediátrica

A utilização de naloxegol na população pediátrica não foi estudada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para a obstipação, antagonistas de recetores opioides periféricos

Código ATC: A06AH03

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O naloxegol é um derivado PEGuilado do antagonista do recetor opioide miu, naloxona. A PEGuilação reduz a permeabilidade passiva de naloxegol e também transforma o composto num substrato para o transportador da glicoproteína-P. Devido à diminuição da permeabilidade e ao aumento do efluxo do naloxegol através da barreira hematoencefálica, relacionado com as propriedades do substrato P-gp, a penetração do naloxegol no SNC é mínima.

Estudos *in vitro* demonstraram que o naloxegol é um antagonista totalmente neutro do recetor opioide miu. O naloxegol atua ligando-se a recetores opioides miu no trato gastrointestinal (GI) dirigindo-se às causas subjacentes da OIO (i.e. motilidade GI reduzida, hipertonicidade e aumento da absorção de fluídos resultantes do tratamento de longa duração com opióides).

O naloxegol funciona como um antagonista do recetor opioide miu de acção periférica no trato GI, diminuindo, desta forma, os efeitos da obstipação por opióides sem ter impacto nos efeitos analgésicos mediados pelos opióides no sistema nervoso central.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Num estudo QT/QTc aprofundado, conforme definido pela orientação ICH E14, não foram observadas mudanças clinicamente importantes na FC, intervalos RR, QT, PR ou QRS ou na morfologia da onda T. Além disso, não foram identificadas neste estudo, preocupações de segurança e tolerabilidade com a dose mais elevada que foi utilizada (150 mg). De acordo com a orientação ICH E14, este é considerado um estudo QT/QTc aprofundado definitivamente negativo.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### OIO em doentes com dor não oncológica

A eficácia e a segurança de naloxegol em doentes com OIO e dor não oncológica foram estabelecidas em dois estudos clínicos replicados, duplamente cegos, controlados por placebo (Kodiac 4 e Kodiac 5). Eram elegíveis os doentes que tomavam opióides orais numa dose mínima de 30 equivalentes de miligrama de morfina (mme) por dia, durante pelo menos 4 semanas antes da inclusão nos estudos e com OIO autonotificada.

A OIO foi confirmada ao longo de um período inicial de duas semanas e definida como <3 movimentos intestinais espontâneos (SBMs) por semana, em média, com sintomas de obstipação associados com pelo menos 25% dos movimentos intestinais. Os doentes foram proibidos de usar outros laxantes que não bisacodil, que seria usado em caso de emergência se não tivessem um movimento intestinal durante 72 horas. O SBM foi definido como um movimento intestinal sem toma de laxante em emergência durante as 24 horas anteriores.

Os doentes com valores médios de dor de *Numeric Rating Scale* (NRS) iguais ou superiores a 7 não foram estudados devido ao risco de confundimento da eficácia como resultado da dor não controlada. Doentes que tiveram um QTcF > 500 mseg no rastreio, história recente de enfarte do miocárdio até 6 meses antes da aleatorização, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, ou outra doença cardiovascular evidente foram excluídos dos estudos clínicos.

Doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child's Pugh Classe B ou C) foram excluídos dos estudos clínicos de Fase III (Kodiac 4 e 5). Assim, o naloxegol não foi estudado em doentes com OIO e compromisso hepático moderado ou grave.

Ambos os estudos clínicos foram potenciados e estratificados para que, pelo menos, 50% dos doentes incluídos em cada braço de tratamento apresentassem os critérios de base para ser caracterizados como tendo resposta inadequada a laxantes (LIR).

#### *Definição de resposta inadequada a laxante*

Para serem classificados com LIR, nas duas semanas anteriores à primeira visita do estudo, os doentes têm que ter notificado sintomas de OIO de gravidade, no mínimo, moderada enquanto estiverem a tomar pelo menos uma classe de laxantes durante quatro dias durante o período de pré-estudo.

#### Eficácia

##### *Resposta ao longo de 12 semanas no grupo LIR*

A eficácia e a durabilidade do efeito foram medidas pela variável primária, como sendo a resposta ao longo de um período de tratamento de 12 semanas ao naloxegol, definida como  $\geq 3$  SBMs por semana e uma alteração relativamente aos valores iniciais de  $\geq 1$  SBM por semana em pelo menos 9 das 12 semanas do estudo e em 3 das últimas 4 semanas. O primeiro de três objetivos secundários protegidos de forma múltipla foi a taxa de resposta às 12 semanas no subgrupo LIR.

Houve uma diferença estatisticamente significativa para a dose de 25 mg *versus* placebo para a taxa de resposta do subgrupo LIR no Kodiac 4 ( $p=0,002$ ) e Kodiac 5 ( $p=0,014$ ). No Kodiac 4 ( $p=0,028$ ) foi observada significância estatística sob procedimentos de teste múltiplos para o grupo de tratamento com 12,5 mg *versus* placebo no subgrupo LIR mas não no Kodiac 5 ( $p=0,074$ ). No Kodiac 4, as taxas de resposta nos grupos placebo, 12,5 mg e 25 mg no subgrupo LIR, foram respetivamente de 28,8%, 42,6% e 48,7%, enquanto no Kodiac 5, as taxas de resposta correspondentes foram de 31,4%, 42,4% e 46,8%. Em dados combinados do Kodiac 4 e Kodiac 5, as taxas de resposta no subgrupo LIR foram de 30,1% para o placebo, 42,5% para a dose de 12,5 mg, e 47,7% para a dose de 25 mg, com o risco relativo (IC 95%) para efeito do tratamento *versus* placebo de 1,410 (1,106, 1,797) e 1,584 (1,253, 2,001) para os grupos 12,5 mg e 25 mg, respetivamente.

##### *Resposta ao longo de 12 semanas em doentes com uma resposta inadequada a pelo menos duas classes de laxantes*

A resposta ao naloxegol ao longo de 12 semanas foi testada num subgrupo de doentes com uma resposta inadequada a pelo menos duas classes de laxantes, correspondente a aproximadamente 20% dos doentes aleatorizados. Numa análise conjunta do Kodiac 4 e Kodiac 5 (90, 88 e 99 doentes nos grupos placebo, 12,5 mg e 25 mg, respetivamente), foram observadas nesta população taxas de resposta superiores para o grupo da dose 25 mg em comparação com o placebo ( $p=0,040$ ). As taxas de resposta nesta população foram de 30,0% para placebo, 44,3% para 12,5 mg e 44,4% para 25 mg.

##### *Tempo até ao primeiro movimento intestinal espontâneo*

O tempo até ao primeiro SBM no subgrupo LIR, após a toma da primeira dose, foi menor para a dose de 25 mg em comparação com placebo no Kodiac 4 ( $p<0,001$ ) e Kodiac 5 ( $p=0,002$ ). A dose de 12,5 mg no subgrupo LIR também demonstrou um tempo pós-dose até ao primeiro SBM menor em comparação com placebo no Kodiac 4 ( $p=0,002$ ) e Kodiac 5 ( $p<0,001$ ). No Kodiac 4, os grupos placebo, e doses de 12,5 mg e 25 mg tiveram um tempo mediano pós-dose até ao primeiro SBM de 43,4, 20,6, e 5,4 horas, respetivamente. No Kodiac 5 os tempos pós-dose correspondentes até ao primeiro SBM foram de 38,2, 12,8, e 18,1 horas, respetivamente.

##### *Número médio de dias por semana com, pelo menos, um movimentos intestinal espontâneo*

Verificou-se um aumento na média do número de dias por semana com pelo menos um SBM no subgrupo LIR para a dose de 25 mg no Kodiac 4 e Kodiac 5 ( $p<0,001$  em ambos os estudos) e para a dose de 12,5 mg ( $p=0,006$  em ambos os estudos).

### *Melhoria dos sintomas de OIO*

No subgrupo LIR, a dose de 25 mg melhorou o esforço retal (Kodiac 4  $p=0,043$ , Kodiac 5  $p<0,001$ ). A consistência das fezes no subgrupo LIR, medida pela escala de fezes Bristol melhorou no Kodiac 5 *versus* placebo ( $p<0,001$ ) mas não no Kodiac 4 ( $p=0,156$ ). A dose de 25 mg aumentou a média de dias por semana em comparação com o placebo com pelo menos 1 movimento intestinal espontâneo completo (CSBM) no subgrupo LIR, em ambos os estudos (Kodiac 4  $p=0,002$ , Kodiac 5  $p<0,001$ ).

### *Variável da resposta aos sintomas*

Uma “resposta aos sintomas” foi definida como o cumprimento do critério de resposta às 12 semanas e da demonstração da melhoria dos sintomas OIO pré-especificados e a não deterioração dos sintomas. No subgrupo LIR, a dose de 25 mg aumentou as taxas de resposta aos sintomas em ambos os estudos, em comparação com o placebo (Kodiac 4  $p=0,001$ , Kodiac 5  $p=0,005$ ). No subgrupo LIR, as taxas de resposta aos sintomas no Kodiac 4 para os braços placebo, 12,5 mg e 25 mg, foram de 24,6%, 36,5% e 45,3% e as taxas de resposta aos sintomas no Kodiac 5 foram de 25,6%, 33,6% e 42,7%.

### *Questionário de avaliação dos sintomas de obstipação pelo doente (PAC-SYM)*

A dose de 25 mg de naloxegol no subgrupo LIR resultou numa melhoria superior (alteração a partir dos valores iniciais) da pontuação total na avaliação dos sintomas de obstipação pelo doente (PAC-SYM) comparada com placebo, em ambos os estudos às 12 semanas (Kodiac 4  $p=0,023$ , Kodiac 5  $p=0,002$ ). A dose de 12,5 mg no subgrupo LIR também resultou numa melhoria superior no PAC SYM total na semana 12 em comparação com placebo em ambos os estudos ( $p=0,020$  e  $p=0,001$ , respetivamente). A dose de 25 mg de naloxegol, em comparação com placebo, também resultou numa melhoria superior (alteração a partir dos valores iniciais) das avaliações de domínio retal PAC-SYM, na semana 12, em ambos os estudos ( $p=0,004$  e  $p<0,001$ , Kodiac 4 e 5, respetivamente) e para as avaliações da dimensão das fezes no Kodiac 4 ( $p=0,031$ ) e Kodiac 5 ( $p<0,001$ ). Não houve impacto relevante nos sintomas abdominais em nenhum dos estudos ( $p=0,256$  e  $p=0,916$ , Kodiac 4 e 5, respetivamente).

### *Potencial para interferência com a analgesia mediada por opiodes*

Não se verificaram diferenças clinicamente relevantes entre o naloxegol 12,5 mg, 25 mg e placebo na média de intensidade da dor, dose de opioide diária ou pontuação de abstinência de opiodes durante o estudo de 12 semanas.

Nos estudos clínicos de 12 semanas (Kodiac 4 e 5), a frequência de Acontecimentos Adversos (AEs) de dores nas costas foi 4,3% para naloxegol 25 mg *versus* 2,0% para placebo, e a frequência de AEs de dores na extremidades foi 2,2% para naloxegol 25 mg *versus* 0,7% para placebo. Num estudo de segurança a longo prazo (Kodiac 8), a frequência de notificação de AE de dores nas costas foi 8,9% para naloxegol 25 mg *versus* 8,8% para o tratamento usual. Para a dor nas extremidades, a percentagem para naloxegol 25 mg foi de 3,5% *versus* 3,3% para o tratamento usual.

### *Segurança e tolerabilidade ao longo de um período de extensão de 12 semanas*

O Kodiac 7 foi uma extensão de segurança de 12 semanas que permitiu aos doentes do Kodiac 4 continuar o mesmo tratamento cego durante 12 semanas adicionais (placebo, naloxegol 12,5 mg ou 25 mg diariamente). O objectivo primário era comparar a segurança e tolerabilidade dos três grupos de tratamento ao longo de um período adicional de 12 semanas (para além do observado no Kodiac 4) utilizando estatística descritiva. Neste estudo, o naloxegol em doses de 12,5 mg e 25 mg foi, de um modo geral, seguro e bem tolerado em comparação com o placebo no tratamento dos doentes com OIO, com dor não-oncológica.

Em todos os grupos de tratamento, incluindo placebo, as melhorias observadas no Kodiac 4 nas dimensões do PAC-SYM, foram mantidas para os doentes que continuaram no Kodiac 7.

### *Segurança e tolerabilidade a longo-prazo*

O Kodiac 8 foi um estudo de Fase III, 52 semanas, multicêntrico, aberto, aleatorizado, grupo paralelo, de segurança e tolerabilidade do naloxegol *versus* o tratamento habitual da OIO em doentes com dor não-oncológica. O objetivo primário foi o de avaliar a segurança e a tolerabilidade a longo prazo para o naloxegol 25 mg e compará-lo ao tratamento habitual utilizando estatística descritiva.

Os doentes elegíveis foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receber quer naloxegol 25 mg por dia (qd) ou tratamento habitual da OIO, durante 52 semanas. Os doentes incluídos no tratamento habitual seguiram um regime de tratamento da OIO com laxante determinado pelo investigador de acordo com a sua melhor avaliação clínica, excluindo antagonistas dos recetores opioides miu de ação periférica.

Dos 844 doentes que foram aleatorizados, 61,1% completaram o estudo (definido como completando a visita de seguimento de 2 semanas, após o período de tratamento de 52 semanas). No global, neste estudo, 393 e 317 doentes tiveram pelo menos 6 e 12 meses de exposição ao naloxegol 25 mg, respetivamente, satisfazendo os requisitos de exposição especificados.

A exposição a longo prazo ao naloxegol 25 mg, até 52 semanas, foi geralmente segura e bem tolerada no tratamento da OIO dos doentes com dor não-oncológica. Durante o período de tratamento de 52 semanas não existiram diferenças inesperadas importantes nos resultados da segurança e tolerabilidade entre o grupo de tratamento com naloxegol 25 mg e o grupo de tratamento habitual.

### População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Moventig em um ou mais subgrupos da população pediátrica, para a obstipação induzida por opioides (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração oral, o naloxegol é absorvido rapidamente, com os picos de concentrações ( $C_{max}$ ) alcançados em menos de 2 horas. Na maior parte dos indivíduos, foi observado um pico secundário de concentração plasmática de naloxegol, aproximadamente 0,4 a 3 horas após o primeiro pico. A re-circulação entero-hepática pode ser uma explicação de como a excreção biliar extensa foi vista no rato.

*Efeitos dos alimentos:* Uma refeição rica em gordura aumentou a extensão e a taxa de absorção do naloxegol. A  $C_{max}$  e a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) foram aumentadas em, aproximadamente, 30% e 45%, respetivamente.

Naloxegol na forma de comprimidos esmagados misturados com água, administrados por via oral ou administrados através de uma sonda nasogástrica (NG) até ao estômago, é bioequivalente ao comprimido inteiro, com um  $t_{max}$  médio de 0,75 e 1,50 horas (intervalo de 0,23 a 5,02 horas) para os comprimidos esmagados administrados por via oral e para os comprimidos esmagados administrados através de uma sonda nasogástrica (NG), respetivamente.

### Distribuição

A média do volume aparente de distribuição durante a fase terminal ( $V_z/F$ ), em voluntários saudáveis variou de 968 a 2.140 L em todos os grupos posológicos e estudos. Resultados de um estudo de autoradiografia quantitativa de corpo inteiro (QWBA) no rato e a falta de antagonismo dos efeitos opioides no SNC no humano, com doses de naloxegol inferiores a 250 mg, indicam uma distribuição mínima de naloxegol no SNC.

A ligação do naloxegol às proteínas plasmáticas no humano foi baixa e a fração não-ligada variou de 80% a 100%.

### Biotransformação

Num estudo de balanço de massa no humano, foram identificados um total de 6 metabolitos no plasma, urina e fezes. Estes metabolitos representavam mais de 32% da dose administrada e foram formados via N-desalquilação, O-desmetilação, oxidação e perda parcial da cadeia PEG. Nenhum dos metabolitos estava presente em >10% das concentrações plasmáticas do fármaco original ou dos compostos relativos ao total do fármaco e seus metabolitos.

### Eliminação

Após a administração oral de naloxegol radiomarcado, 68% e 16% da dose total administrada foi recuperada nas fezes e urina, respetivamente. O naloxegol original excretado na urina representou menos de 6% da dose total administrada. Assim, a excreção renal é uma via menor de depuração do naloxegol.

Em estudos de farmacologia clínica, a semivida de naloxegol em dose terapêutica variou entre 6–11 horas.

### Linearidade/não linearidade

Em todo o intervalo de doses avaliadas o pico da concentração plasmática e a AUC aumentaram de uma forma proporcional à dose, ou aproximadamente proporcional à dose.

### Populações especiais

#### *Idade e género*

Há um pequeno efeito da idade na farmacocinética do naloxegol (aumento de aproximadamente 0,7% da AUC por cada ano de idade). Não é recomendado ajuste de dose para doentes idosos. Doentes com mais de 65 anos estiveram representados em estudos clínicos de fase III.

Os estudos clínicos com naloxegol não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 75 anos para determinar se respondem de forma diferente relativamente a doentes mais novos, no entanto, com base no modo de ação da substância ativa, não existem razões teóricas para qualquer necessidade de ajuste de dose nesta faixa etária.

Para recomendação de dose para doentes com insuficiência renal moderada ou grave, ver secção 4.2.

Não há um efeito de género na farmacocinética de naloxegol.

#### *Raça*

O efeito da raça na farmacocinética de naloxegol é pequeno (decréscimo de aproximadamente 20% da AUC do naloxegol quando outros grupos são comparados com Caucasianos) e, assim, não é necessário ajuste de dose.

#### *Peso corporal*

A exposição ao naloxegol demonstrou aumentar com o aumento de peso, no entanto, a diferença na exposição não foi considerada clinicamente relevante.

#### *Compromisso renal*

Como a depuração renal é uma via menor de eliminação para o naloxegol, independentemente da gravidade (i.e. insuficiência renal moderada, grave e terminal), o impacto do compromisso renal na farmacocinética de naloxegol foi mínimo, na maioria dos indivíduos. Contudo, em 2 de 8 doentes (em ambos os grupos com compromisso renal moderado e grave mas não no grupo de insuficiência renal terminal) foram observados aumentos de até 10 vezes na exposição ao naloxegol. Nestes doentes o compromisso renal pode afetar negativamente outras vias de depuração (metabolismo hepático/intestinal do fármaco, etc) resultando numa exposição superior.

A dose inicial para doentes com insuficiência renal moderada ou grave é 12,5 mg. Se ocorrerem efeitos secundários com impacto na tolerabilidade, o naloxegol deve ser interrompido. A dose pode ser aumentada para 25 mg se a dose de 12,5 mg for bem tolerada pelo doente (ver secção 4.2).

A exposição ao naloxegol em doentes com doença renal terminal (ESRD), a fazer hemodiálise, foi similar à dos voluntários saudáveis com uma função renal normal.

### *Compromisso hepático*

Observou-se um decréscimo de menos de 20% na AUC e um decréscimo de 10 % na  $C_{\text{máx}}$  em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (classificação de Child-Pugh, Classes A e B).

O efeito do compromisso hepático grave (classificação Child-Pugh, Classe C) na farmacocinética de naloxegol não foi avaliado. A utilização em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada.

### População pediátrica

A farmacocinética de naloxegol na população pediátrica não foi estudada.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e fertilidade.

Foram efetuados estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos. Observou-se um aumento da incidência de variante esquelética de centro vertebral bipartido e um caso isolado de anorquismo potencialmente relacionados com o tratamento, com a dose mais elevada testada no estudo de desenvolvimentos embrio-fetal com ratos. No estudo de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos, verificou-se uma malformação do esqueleto de arcos fundidos possivelmente relacionada com o tratamento com a dose mais alta em estudo, na ausência de toxicidade materna. Num estudo separado em ratos de desenvolvimento pré e pós-natal, os pesos corporais foram inferiores para os filhotes machos após a administração materna de doses elevadas. Todos estes efeitos foram observados apenas a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Os estudos de carcinogenicidade com naloxegol foram efetuados em ratos e murganhos. Nos ratos machos, observou-se um aumento relacionado com a dose de adenoma das células de Leydig e hiperplasia das células intersticiais com níveis de exposição considerados suficientemente em excesso relativamente à exposição humana máxima. As alterações neoplásicas observadas são efeitos hormonais conhecidos e mediadas centralmente no rato, não sendo relevantes para o humano.

Estudos em ratos amamentados demonstraram que o naloxegol é excretado no leite.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

manitol (E421)  
celulose microcristalina (E460)  
croscarmelose sódica (E468)  
estearato de magnésio (E470b)  
galato de propilo (E310)

#### Revestimento do comprimido

hipromelose (E464)  
dióxido de titânio (E171)  
macrogol (E1521)  
óxido de ferro vermelho (E172)  
óxido de ferro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister Alu/alu.

12,5 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 30 e 90 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

Embalagens de 30 x 1 e 90 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

25 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 10, 30 e 90 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

Embalagens de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A mistura também pode ser administrada através de uma sonda nasogástrica (NG) (CH8 ou superior). Neste caso, o comprimido pode ser esmagado para formar um pó e misturado com água (120 ml). É importante irrigar a sonda NG com água após a administração da mistura.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemanha

## **8. NÚMEROS) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 8 de dezembro de 2014

Data da última renovação: 23 de setembro de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Moventig 12,5 mg comprimidos revestidos por película  
naloxegol

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVAS**

Cada comprimido revestido por película contém 12,5 mg de naloxegol (como oxalato de naloxegol).

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
30 x 1 comprimidos revestidos por película  
90 x 1 comprimidos revestidos por película

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/962/001 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/14/962/002 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/14/962/008 30 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)  
EU/1/14/962/003 90 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

moventig 12,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Cartonagem**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Moventig 25 mg comprimidos revestidos por película  
naloxegol

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de naloxegol (como oxalato de naloxegol).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
10 x 1 comprimidos revestidos por película  
30 x 1 comprimidos revestidos por película  
90 x 1 comprimidos revestidos por película  
100 x 1 comprimidos revestidos por película

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/962/004 10 comprimidos revestidos por película  
EU/1/14/962/005 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/14/962/006 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/14/962/009 10 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)  
EU/1/14/962/010 30 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)  
EU/1/14/962/007 90 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)  
EU/1/14/962/011 100 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

moventig 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER**

**Blister destacável para dose unitária**  
**Blister não destacável**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Moventig 12,5 mg comprimidos  
naloxegol

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Grünenthal GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER**

**Blister destacável para dose unitária**  
**Blister não destacável**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Moventig 25 mg comprimidos  
naloxegol

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Grünenthal GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Moventig 12,5 mg comprimidos revestidos por película Moventig 25 mg comprimidos revestidos por película

naloxegol

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Moventig e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Moventig
3. Como tomar Moventig
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Moventig
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Moventig e para que é utilizado**

Moventig contém a substância ativa naloxegol. É um medicamento usado nos adultos para tratar a prisão de ventre que é especificamente causada por medicamentos para a dor, chamados opioides (p.ex. morfina, oxicodona, fentanilo, tramadol, codeína), tomados regularmente. É utilizado quando os laxantes não proporcionaram um alívio aceitável da prisão de ventre.

A prisão de ventre relacionada com opioides pode causar sintomas como:

- dor de estômago
- esforço retal (ter de fazer um esforço excessivo para expulsar as fezes para fora do reto, podendo também causar dor no ânus, durante esse esforço)
- fezes duras (fezes que são duras “como uma pedra”)
- esvaziamento incompleto do reto (após defecar fica a sensação de ter ainda fezes no reto que precisam de sair)

Em doentes com prisão de ventre, a tomar opioides, que tentaram pelo menos um laxante e obtiveram alívio incompleto da prisão de ventre, Moventig demonstrou, em ensaios clínicos, aumentar o número de movimentos intestinais e melhorar os sintomas de prisão de ventre causados por opioides.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Moventig

### Não tome Moventig:

- se tem alergia ao naloxegol ou a medicamentos idênticos ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
  - se os seus intestinos estão, ou podem estar bloqueados (obstruídos) ou se foi avisado que os seus intestinos estão em risco de ficarem bloqueados.
- se tem cancro no intestino ou “peritoneu” (uma membrana que reveste a área do estômago), cancro do ovário recorrente ou avançado ou se está a tomar medicamentos utilizados para tratar o cancro, como os inibidores do “VEGF” (p.ex. bevacizumab).
- se está a tomar outros medicamentos tais como o cetoconazol ou itraconazol (para tratar infeções fúngicas), claritromicina ou telitromicina (antibióticos) ou ritonavir, indinavir ou saquinavir (para tratar o VIH).

Não tome Moventig se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Moventig.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Moventig:

- se tiver úlceras do estômago, doença de Crohn (uma doença em que o seu intestino está inflamado), diverticulite (outra doença em que o seu intestino está inflamado), cancro do intestino ou do “peritoneu” (uma membrana que reveste a área do estômago), ou qualquer condição que possa danificar a parede do seu intestino
- se atualmente tiver dor de estômago involuntariamente grave, persistente ou agravada
- se a barreira protetora natural entre os vasos sanguíneos da cabeça e cérebro estiver danificada, por exemplo se tiver cancro no cérebro ou no sistema nervoso central ou se tiver uma doença do sistema nervoso central como esclerose múltipla ou doença de Alzheimer – contacte o seu médico imediatamente se sentir ausência do alívio da dor causada pelos seus medicamentos opioides ou sintomas de síndrome de abstinência de opioides (ver secção 4)
- se estiver a tomar metadona (ver secção abaixo “Outros medicamentos e Moventig”)
- se teve um ataque cardíaco nos últimos 6 meses, tem insuficiência cardíaca com falta de ar diária ou outros problemas graves com o seu coração que lhe causam sintomas diários
- se tiver problemas de rins - o seu médico pode dizer-lhe para tomar uma dose diferente (ver secção abaixo “Como tomar Moventig”)
- se tiver uma doença grave do fígado

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Moventig.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro enquanto toma Moventig:

- se desenvolver dor de estômago grave, persistente ou agravada. Este pode ser um sintoma de lesão da parede do intestino e pode constituir perigo de morte. Fale com o seu médico imediatamente, pode necessitar de uma dose mais baixa ou de parar de tomar Moventig
- se o seu medicamento opioide tiver de ser interrompido por mais de 24 horas
- se tiver sintomas de síndrome de abstinência de opioides (ver secção 4 abaixo). Fale com o seu médico, pode necessitar de parar de tomar Moventig

### Crianças e adolescentes

Moventig não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que não foi estudado neste grupo de idades.

### Outros medicamentos e Moventig

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe o seu médico sobre qual o medicamento opioide para as dores que está a tomar e a dose.

Não tome Moventig se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos (ver secção “Não tome Moventig”):

- cetoconazol ou itraconazol – para tratar infeções fúngicas
- claritromicina ou telitromicina – antibióticos
- ritonavir, indinavir ou saquinavir – para tratar o VIH

Não tome Moventig se alguma das situações acima se aplica a si.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- outros medicamentos para a prisão de ventre (qualquer laxante)
- metadona
- diltiazem ou verapamilo (para a pressão arterial alta ou angina). Pode necessitar de tomar uma dose mais baixa de Moventig
- rifampicina (um antibiótico), carbamazepina (para a epilepsia) ou a erva medicinal hipericão (para a depressão). Pode ter de parar de tomar Moventig
- medicamentos chamados “antagonistas opioides” (tais como naltrexona e naloxona) que são utilizados para neutralizar os efeitos dos opioides.

Se alguma das situações acima se aplicar a si, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Moventig.

### **Moventig com bebidas**

Não deve beber grandes quantidades de sumo de toranja enquanto está a tomar Moventig. Isto porque grandes quantidades podem afetar a quantidade de naloxegol absorvida pelo organismo.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento. A utilização de Moventig durante a gravidez não é recomendada, uma vez que existem dados adicionais sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas.

Não utilize Moventig durante a amamentação, uma vez que se desconhece se este medicamento é excretado no leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é esperado que Moventig afete a sua capacidade para conduzir um automóvel ou para utilizar ferramentas ou máquinas.

### **Moventig contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido 12,5 mg / 25 mg ou seja, é praticamente “isento de sódio”

## **3. Como tomar Moventig**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é 1 comprimido de 25 mg por dia.

Tome Moventig de manhã, para evitar movimentos intestinais a meio da noite. Moventig deve ser tomado com o estômago vazio pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição do dia ou 2 horas depois da primeira refeição.

Quando o tratamento com Moventig tiver começado, não precisa de parar de utilizar laxantes, a menos que receba instruções do seu médico de que Moventig poderá ser utilizado com ou sem laxantes.

Pare de tomar Moventig se o tratamento com a medicação para a dor com opioides também for descontinuado.

O seu médico pode dizer-lhe para tomar uma dose mais baixa de 12,5 mg

- se tem problemas de rins
- se toma diltiazem ou verapamilo (para a tensão arterial alta ou angina)

O seu médico pode dizer-lhe para aumentar a dose para 25 mg, dependendo de como responde ao medicamento.

### **Se tem problemas em engolir os comprimidos**

Se tem problemas em engolir os comprimidos pode esmagar os mesmos e misturar com água da seguinte forma:

- Esmague o comprimido num pó
- Coloque o pó em meio copo de água (120 ml)
- Mexa e beba imediatamente
- Para se certificar que não deixou nenhum medicamento, enxague o copo vazio com mais meio copo de água (120 ml) e beba-o.

### **Se tomar mais Moventig do que deveria**

Se tomar mais Moventig do que deveria, fale com um médico ou dirija-se ao hospital.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Moventig**

- Se se esquecer de tomar uma dose de Moventig, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se faltarem menos de 12 horas até à próxima dose, salte a dose esquecida.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Pare de tomar o medicamento e informe o seu médico imediatamente** se desenvolver sintomas de abstinência de opioides (se tiver uma combinação de três ou mais dos sintomas que se seguem: sentir-se deprimido, náuseas, vômitos, dores musculares, aumento da lacrimação, corrimento nasal, dilatação das pupilas, pele de galinha, transpiração excessiva, diarreia, bocejos, febre ou insónias), os quais ocorrerem geralmente nos primeiros dias após iniciar-se o naloxegol. Os sintomas de abstinência de opioides podem afetar até 1 em cada 100 pessoas.

### **Outros efeitos secundários possíveis:**

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- dor de estômago
- diarreia (emissão frequente de fezes líquidas)

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- flatulência (gases)
- náuseas (sensação de doença no estômago)
- vômito
- nasofaringite (corrimento nasal ou nariz entupido)

- dor de cabeça
- transpiração excessiva

**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):**

- reação alérgica
- perfuração gastrointestinal (um buraco que se desenvolve na parede dos intestinos).

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Appendix V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Moventig**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Moventig**

- A substância ativa é o naloxegol.
  - Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Moventig 12,5 mg contém 12,5 mg de naloxegol como oxalato de naloxegol.
  - Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Moventig 25 mg contém 25 mg de naloxegol como oxalato de naloxegol.
- Os outros componentes são:
  - núcleo do comprimido: manitol (E421), celulose microcristalina (E460), croscarmelose sódica (E468) – ver secção 2 sob “Moventig contém sódio”, estearato de magnésio (E470b), galato de propilo (E310)
  - revestimento: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro negro (E172).

**Qual o aspeto de Moventig e conteúdo da embalagem**

Moventig 12,5 mg: comprimido revestido por película, de cor malva, oval, com as dimensões 10,5 x 5,5 mm, com a gravação “nGL” num dos lados e “12.5” no outro lado.

Moventig 25 mg: comprimido revestido por película, de cor malva, oval, com as dimensões 13 x 7 mm, com a gravação “nGL” num dos lados e “25” no outro lado.

Moventig 12,5 mg comprimidos estão disponíveis em blisters de alumínio, em embalagens de 30 ou 90 comprimidos revestidos por película, em blisters não destacáveis e de 30x1 ou 90x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

Moventig 25 mg comprimidos estão disponíveis em blisters de alumínio em embalagens de 10, 30 ou 90 comprimidos revestidos por película, em blisters não destacáveis e 10x1, 30x1, 90x1 ou 100x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Alemanha

#### **Fabricante**

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

#### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.