

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moventig comprimate filmate 12,5 mg

Moventig comprimate filmate 25 mg

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Moventig, comprimate filmate 12,5 mg

Fiecare comprimat filmat conține naloxegol 12,5 mg (sub formă de oxalat de naloxegol).

Moventig, comprimate filmate 25 mg

Fiecare comprimat filmat conține naloxegol 25 mg (sub formă de oxalat de naloxegol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Moventig 12,5 mg comprimate filmate (comprimate).

Comprimat oval, 10,5x5,5 mm, culoare mov.

Moventig 25 mg comprimate filmate (comprimate).

Comprimat oval, 13x7 mm, culoare mov.

Comprimatele sunt imprimate cu „nGL” pe o față și cu concentrația comprimatului pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Moventig este indicat pentru tratamentul constipației induse de opioide (OIC) la pacienții adulți, cu răspuns inadecvat la laxativ(e).

Pentru definiția răspunsului inadecvat la laxativ(e), vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Moventig este de 25 mg o dată pe zi.

Moventig poate fi utilizat cu sau fără laxative. Tratamentul cu Moventig trebuie să fie retras atunci când terapia cu opioide este oprită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este recomandată ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Doza de inițiere la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă este de 12,5 mg. Dacă apar reacții adverse cu impact asupra tolerabilității, trebuie oprit tratamentul cu naloxegol. Doza poate fi crescută la 25 mg dacă doza de 12,5 mg este bine tolerată de către pacient (vezi pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Inhibitori CYP3A4

Doza de inițiere la pacienții care utilizează inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu diltiazem, verapamil) este de 12,5 mg o dată pe zi; doza poate fi crescută la 25 mg dacă doza de 12,5 mg este bine tolerată (vezi pct. 4.5).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții care utilizează inhibitori slabi ai CYP3A4 (de exemplu alprazolam, atorvastatină) (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu durere asociată neoplasmului

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu durere asociată neoplasmului (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea naloxegol la copii și adolescenți cu vârsta <18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pentru confortul pacientului se recomandă ca Moventig să fie administrat dimineața, pentru a evita peristaltismul intestinal din perioada de mijloc a nopții.

Moventig trebuie administrat pe stomacul gol cu cel puțin 30 minute înainte de prima masă a zilei sau la 2 ore postprandial.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatul în întregime, comprimatul poate fi zdrobit până la o pulbere fină, dispersat în jumătate de pahar cu apă (120 ml), care se bea imediat. Paharul trebuie clătit cu o cantitate de apă corespunzătoare unei jumătăți de pahar (120 ml) iar conținutul trebuie băut. Consultați pct. 6.6 pentru informații suplimentare privind administrarea prin tub nazogastric.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare antagonist opioid.

Obstrucție gastrointestinală

Pacienți cu obstrucție gastrointestinală cunoscută sau suspectată sau la pacienți cu risc crescut de obstrucție recurentă, din cauza potențialului de perforație GI (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni la pacienți cu durere neoplazică

- Pacienți cu neoplasm subiacent, cu risc crescut de perforație gastrointestinală, cum sunt pacienții cu:
 - tumori maligne subiacente ale tractului GI sau ale peritoneului
 - carcinom ovarian în stadiu avansat și recurent
 - tratament cu inhibitori ai factorului de creștere endotelial vascular (VEGF).

Inhibitori puternici de CYP3A4

Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici de CYP3A4 (de exemplu claritromicină, ketoconazol, itraconazol sau telitromicină; inhibitori ai proteazei precum ritonavir, indinavir sau saquinavir; suc de grepfrut când este consumat în cantități mari) vezi pct. 4.5.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni cu potențial crescut de perforație gastrointestinală

Au fost raportate cazuri de perforație gastrointestinală (GI) după punerea pe piață, inclusiv cazuri letale, la utilizarea naloxegol la pacienți care prezentau risc crescut de perforație GI. Naloxegol nu trebuie utilizat la pacienți cu obstrucție GI cunoscută sau suspicionată sau la pacienți care prezintă risc crescut de obstrucție recurentă, sau la pacienți cu cancer preexistent care prezintă risc crescut de perforație GI (vezi pct. 4.3).

Se recomandă precauție în utilizarea naloxegol la pacienții cu afecțiuni care ar putea determina afectarea integrității peretelui tractului GI (de exemplu boală ulceroasă peptică severă, boală Crohn, diverticulită recurentă sau activă, neoplasme infiltrative ale tractului GI sau metastaze peritoneale). Trebuie avut în vedere raportul beneficiu-risc pentru fiecare pacient. Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul cu naloxegol și să se adreseze imediat medicului lor în cazul apariției unei dureri abdominale neobișnuit de severe sau persistente.

Leziuni semnificative clinic ale barierei hemato-encefalice

Naloxegol este un antagonist al receptorilor opioizi μ periferici, cu acces limitat la nivelul sistemului nervos central (SNC). Integritatea barierei hemato-encefalice este importantă pentru minimizarea captării naloxegol la nivelul SNC.

Pacienții cu leziuni importante clinic ale barierei hemato-encefalice (de exemplu tumori maligne cerebrale primare, metastaze sau alte afecțiuni inflamatorii la nivelul SNC, scleroză multiplă activă, boală Alzheimer avansată etc.) nu au fost incluși în studiile clinice și poate exista riscul ca naloxegol să pătrundă la nivelul sistemului nervos central. Naloxegol ar trebui să fie prescris cu precauție la asemenea pacienți, având în vedere balanța risc-beneficiu pentru fiecare pacient, cu monitorizarea efectelor potențiale la nivelul SNC, cum sunt simptomele de sevraj la opioide și/sau interferența cu analgezia mediată de opioizi. Dacă apar dovezi ale interferenței cu analgezia mediată de opioizi sau ale sindromului de sevraj la opioide, pacienții trebuie instruiți să întrerupă utilizarea Moventig și să se adreseze medicului.

Utilizarea concomitentă de metadonă

În studiile clinice, s-a observat că pacienții care primesc metadonă ca tratament primar pentru afecțiunea lor alergică prezintă o frecvență mai mare a evenimentelor adverse GI (de exemplu, durere abdominală și diaree) decât pacienții care nu primesc metadonă.

În câteva cazuri au fost observate simptome sugestive pentru sindromul de sevraj la opioide la pacienții tratați cu naloxegol 25 mg și care primeau metadonă pentru afecțiunea lor alergică. Acest lucru a fost observat într-o proporție mai mare la pacienții care utilizează metadonă față de cei care nu utilizează metadonă.

Pacienții care utilizează metadonă pentru tratamentul dependenței de opioide nu au fost incluși în programul de dezvoltare clinică iar utilizarea de naloxegol la acești pacienți trebuie abordată cu atenție.

Reacții adverse gastrointestinale

În studiile clinice cu o doză de 25 mg au fost raportate diaree și durere abdominală severă, care apar în general la scurt timp după inițierea tratamentului.

A existat o incidență mai mare a întreruperii tratamentului la pacienții care luau doză de 25 mg comparativ cu placebo, din cauza diareei (0,7% pentru placebo vs 3,1% pentru naloxegol 25 mg) și durerii abdominale (0,2% pentru placebo vs 2,9% pentru naloxegol 25 mg). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt medicului lor agravarea sau persistența simptomelor.

Se poate lua în considerare reducerea dozei la 12,5 mg la pacienții care prezintă evenimente adverse GI grave, în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale.

Sindromul de sevraj la opioide

Cazuri de sindrom de sevraj la opioide au fost raportate în cadrul programului clinic Moventig (DSM-5).

Sindromul de sevraj la opioide este un grup de trei sau mai multe din următoarele semne sau simptome: starea disforică, greață sau vărsături, dureri musculare, lăcrimare sau rinoree, dilatarea pupilelor sau piloerecția sau transpirația, diaree, căscat, febră sau insomnie. Sindromul de sevraj la opioide se dezvoltă în mod obișnuit în câteva minute până la câteva zile după administrarea unui antagonist opioid după utilizare prelungită de opioide sau după încetarea sau reducerea utilizării de opioide.

Dacă se suspectează sindromul de sevraj la opioide, pacientul trebuie să întrerupă administrarea Moventig și să se adreseze medicului.

Pacienți cu afecțiuni cardiovasculare

În studiile clinice intervenționale cu naloxegol, pacienții care au avut un istoric recent de infarct miocardic în ultimele 6 luni, insuficiență cardiacă congestivă simptomatică, boli cardiovasculare evidente sau pacienți cu interval QT $\geq$ 500 msec nu au fost studiați (vezi pct. 5.1). Prin urmare, Moventig trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Un studiu asupra QTc efectuat cu naloxegol la voluntari sănătoși nu a indicat nicio prelungire a intervalului QT (vezi pct. 5.1).

Inductori de CYP3A4

Moventig nu este recomandat la pacienții care utilizează inductori puternici de CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, rifampicină, *Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

Inhibitori de CYP3A4

Pentru informații referitoare la utilizarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4, vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5.

Insuficiență renală

Doza de inițiere la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă este de 12,5 mg. Administrarea naloxegol trebuie întreruptă dacă apar reacții adverse cu impact asupra tolerabilității. Doza poate fi crescută la 25 mg dacă doza de 12,5 mg este bine tolerată de pacient (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică severă

Naloxegol nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Utilizarea naloxegol nu este recomandată la acești pacienți.

Moventig conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 12,5 mg / 25 mg comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu inhibitori și inductori de CYP3A4

Interacțiuni cu inhibitori puternici de CYP3A4

Într-un studiu deschis, nerandomizat, cu 3 perioade în secvențe fixe, încrucișat pentru 3 tratamente pentru a evalua efectul multiplelor doze de ketoconazol asupra farmacocineticii dozei unice de naloxegol, administrarea concomitentă de ketoconazol și naloxegol a determinat creșterea ASC a naloxegol de 12,9 ori (90% ÎI: 11,3 – 14,6) și creșterea C_{max} a naloxegol de 9,6 ori (90% ÎI: 8,1 – 11,3), comparativ cu naloxegol administrat în monoterapie. Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3).

Sucul de grepfrut a fost clasificat ca un inhibitor puternic al CYP3A4, atunci când este consumat în cantități mari. Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea concomitentă a naloxegol cu suc de grepfrut. Consumul concomitent de suc de grepfrut în timp ce se administrează naloxegol trebuie în general evitat și luat în considerare numai după consultarea cu un profesionist în domeniul sănătății (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni cu inhibitori moderați de CYP3A4

Într-un studiu deschis, nerandomizat, cu 3 perioade în secvențe fixe, încrucișat pentru 3 tratamente pentru a evalua efectul multiplelor doze de diltiazem asupra farmacocineticii dozei unice de naloxegol, administrarea concomitentă de diltiazem și naloxegol a determinat creșterea ASC a naloxegol de 3,4 ori (90% ÎI: 3,2-3,7) și creșterea C_{max} a naloxegol de 2,9 ori (90% ÎI: 2,6-3,1), comparativ cu naloxegol administrat în monoterapie. Prin urmare, este recomandată o ajustare a dozei de naloxegol în cazul administrării concomitente cu diltiazem și alți inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct.4.2). Doza de inițiere la pacienții care utilizează inhibitori moderați de CYP3A4 este de 12,5 mg o dată pe zi și poate fi crescută la 25 mg dacă doza de 12,5 mg este bine tolerată de către pacient (vezi pct. 4.2).

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții care utilizează inhibitori slabi de CYP3A4

Interacțiuni cu inductori puternici de CYP3A4

Într-un studiu deschis, nerandomizat, cu 3 perioade în secvențe fixe, încrucișat pentru 3 tratamente pentru a evalua efectul multiplelor doze de rifampină asupra farmacocineticii dozei unice de naloxegol, administrarea concomitentă de rifampină și naloxegol a determinat scăderea ASC a naloxegol cu 89% (90% ÎI: 88%-90%) și scăderea C_{max} a naloxegol cu 76% (90% ÎI: 69%-80%), comparativ cu naloxegol administrat în monoterapie. Prin urmare, Moventig nu este recomandat la pacienții care utilizează inductori puternici de CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni cu inhibitori de P-gp

Un studiu dublu-orb, randomizat, cu 2 perioade de tratament, încrucișat, mono-centric pentru a evalua efectul quinidinei asupra farmacocineticii naloxegol și efectul administrării de naloxegol și quinidină asupra miozei induse de morfină la voluntarii sănătoși. Administrarea concomitentă a inhibitorului de P-gp quinidină a determinat o creștere ASC a naloxegol de 1,4 ori (90% ÎI: 1,3-1,5) și creșterea C_{max} de 2,4 ori (90% ÎI: 2,2-2,8). Administrarea concomitentă de naloxegol și quinidină nu antagonizează efectul miozei induse de morfină, sugerând că inhibarea P-gp nu schimbă semnificativ capacitatea naloxegol de a traversa bariera hemato-encefalică la doze terapeutice.

Deoarece efectele inhibitorii P-gp asupra farmacocineticii naloxegol au fost mici în raport cu efectele inhibitorilor de CYP3A4. Cu toate acestea, recomandările privind administrarea Moventig concomitent cu medicamente inhibitorii atât ale P-gp, cât și ale CYP3A4 trebuie să se bazeze pe tipul de inhibitor de CYP3A4 puternic, moderat sau slab, (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

Interacțiunea cu alți antagoniști ai receptorilor opioizi

Administrarea concomitentă de naloxegol cu un alt antagonist al receptorilor opioizi (de exemplu naltrexonă, naloxonă) trebuie evitată din cauza unui potențial efect aditiv al antagonismului receptorilor opioizi și unui risc crescut de sevraj la opioide.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind administrarea naloxegol pe perioada sarcinii.

Studiile la animale au arătat că există o toxicitate asupra funcției reproductive atunci când doza de expunere sistemică a fost de câteva ori mai mare decât nivelul de expunere terapeutic (vezi pct. 5.3).

Există un potențial teoretic de apariție a sindromului de sevraj la opioide la fătul a cărui mamă a utilizat un antagonist al receptorilor opioizi și care este tratată concomitent cu un medicament opioid. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea naloxegol pe perioada sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă naloxegol este excretat în laptele matern. Datele toxicologice disponibile la șobolani au indicat prezența naloxegol în laptele excretat (vezi pct.5.3).

La doza terapeutică, majoritatea opioidelor (de exemplu morfina, meperidina, metadona) sunt excretate în cantități minime în laptele matern. Există o posibilitate teoretică ca naloxegol să producă sindrom de sevraj la opioide la nou-născutul alăptat de o femeie care utilizează un agonist al receptorilor opioizi. Din acest motiv, nu este recomandată utilizarea pe perioada alăptării.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul naloxegol asupra fertilității la om. S-a constatat că naloxegol nu are niciun efect asupra fertilității la șobolanii de ambele sexe, la doze administrate oral de până la 1000 mg/kg/zi (mai mari de 1000 ori decât expunerea terapeutică la om (ASC) la doza recomandată de 25 mg/zi) .

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Moventig nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În datele cumulate din studiile clinice cele mai frecvente reacții adverse raportate la naloxegol ($\geq 5\%$) sunt: durere abdominală, diaree, greață, cefalee și flatulență. Cele mai multe reacții adverse gastrointestinale au apărut la începutul tratamentului și s-au remis pe parcursul continuării tratamentului. Au fost raportate frecvent ca având o componentă de disconfort determinat de crampe.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate după frecvență și în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarele convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1 Reacțiile adverse în funcție de Clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>		Rinofaringită			
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					Hipersensibilitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Cefalee	Sindrom de sevraj la opioide		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Dureri abdominale ^a , diaree	Flatulență, greață, vărsături			Perforație gastrointestinală (vezi pct. 4.4)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză			

Notă: Selecția reacțiilor adverse și frecvența lor se bazează pe doza de 25 mg.

^a Reflectă termenii preferați MedDRA de: “durere abdominală”, “durere la nivel abdominal superior”, “durere la nivel abdominal inferior” și “durere gastrointestinală”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de sevraj la opioide

Naloxegol la doza terapeutică traversează într-o mică măsură bariera hemato-encefalică. Cu toate acestea, la unii pacienți au fost raportate diferite simptome, asemănătoare celor din sindromul de sevraj la opioizii cu acțiune centrală. Cele mai multe reacții de acest fel au fost observate la scurt timp după inițierea tratamentului și au fost de intensitate ușoară sau moderată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice la voluntari sănătoși au fost administrate doze de naloxegol până la 1000 mg. Un efect potențial la nivelul SNC (anularea miozei determinate de opioide, măsurată prin pupilometrie) a fost observat la 1 voluntar din grupul cu doza de 250 mg și la 1 voluntar din grupul cu doza de 1000 mg. Într-un studiu clinic la pacienți cu constipație indusă de opioide, o doză zilnică de 50 mg a fost asociată cu o incidență crescută a reacțiilor adverse gastrointestinale intolerabile (în principal dureri abdominale).

Nu se cunoaște niciun antidot pentru naloxegol și dializa a fost inefficientă ca mijloc de eliminare într-un studiu clinic realizat la pacienți cu insuficiență renală.

Dacă un pacient tratat cu opioide primește o supradoză de naloxegol, acesta trebuie monitorizat atent pentru a observa apariția simptomelor de sevraj la opioide sau pentru anularea efectului analgezic central. În cazul confirmării sau suspiciunii supradozajului cu naloxegol, trebuie administrat tratament simptomatic împreună cu susținerea funcțiilor vitale.

Copii și adolescenți

Utilizarea naloxegol la copii și adolescenți nu a fost studiată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru constipație, antagoniști și periferici ai receptorilor opioizi, codul ATC: A06AH03

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Naloxegol este un derivat pegilat de naloxonă, un antagonist al receptorilor opioizi μ . Pegilarea reduce permeabilitatea pasivă a naloxegolului și, de asemenea, face din acest compus un substrat pentru transportorul glicoproteinei P. Datorită permeabilității scăzute și a efluxului crescut al naloxegolului prin bariera hemato-encefalică, bazate pe proprietățile de substrat al P-gp, penetrarea naloxegol la nivelul SNC este minimă.

Studiile *in vitro* au demonstrat că naloxegol este un antagonist complet neutru al receptorilor opioizi μ . Naloxegol acționează prin legarea de receptorii opioizi μ la nivelul tractului gastrointestinal (GI), ținând cauzele constipației induse de opioide (de exemplu motilitate gastrointestinală redusă, hipertonicitate și absorbție lichidiană crescută determinate de tratamentul opioid de lungă durată). Naloxegol acționează ca un antagonist al receptorilor periferici opioizi μ la nivelul tractului gastrointestinal, diminuând astfel efectele constipante ale opioidelor, fără a influența efectele analgezice mediate de opioide la nivelul sistemului nervos central.

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu aprofundat asupra QT/QTc, așa cum este definit de Ghidul ICH E14, nu au existat modificări clinice importante în alura ventriculară sau intervalele RR, QT, PR sau QRS, sau în morfologia undei T observate. În plus, în acest studiu nu au fost identificate probleme în ceea ce privește siguranța și tolerabilitatea până la cea mai mare doză administrată (150 mg). Potrivit Ghidului ICH E14, acesta este considerat un studiu aprofundat cu rezultate categoric negative privind QT/QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

OIC la pacienții cu durere neasociată cu cancerul

Eficacitatea și siguranța naloxegol la pacienții cu OIC și durere neasociată cu cancerul au fost stabilite în 2 studii clinice (Kodiac 4 și Kodiac 5) cu design similar, dublu-orb, controlate placebo. Au fost eligibili pacienții care au luat opioide pe cale orală într-o doză minimă de 30 miligrame echivalente de morfină (mem) de opioide pe zi, pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni înainte de înrolarea în studiu și care au raportat simptome de constipație indusă de opioide.

Constipația indusă de opioide a fost confirmată în perioada de inducție de două săptămâni și a fost definită prin prezența a < 3 mișcări spontane peristaltice în medie pe săptămână, cu simptome de constipație asociate cu cel puțin 25% dintre mișcărilor intestinului. A fost interzisă utilizarea laxativelor, cu excepția laxativului bisacodil administrat ca medicație de salvare în cazul în care peristaltismul intestinal nu a fost prezent timp de 72 de ore. Mișcările spontane peristaltice au fost definite ca peristaltism intestinal în absența utilizării laxativelor de salvare în ultimele 24 de ore.

Pacienții cu scor mediu de durere pe Scala de Cotare Numerică (NRS) de minim 7 nu au fost incluși în analiză, din cauza riscului ca eficacitatea să fi fost influențată de lipsa controlului durerii. Au fost excluși de la înrolarea în studiile clinice pacienții care au avut un interval QTcF >500 msec la vizita de evaluare, cu istoric recent de infarct miocardic în ultimele 6 luni înainte de randomizare, cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu orice altă afecțiune cardiovasculară manifestă.

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Child-Pugh B sau C) au fost excluși din studiile clinice de fază 3 (Kodiac 4 și 5). Prin urmare, naloxegol nu a fost studiat la pacienții cu constipație indusă de opioide cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Ambele studii clinice au avut putere statistică și au fost stratificate astfel încât cel puțin 50% dintre pacienții randomizați pe fiecare braț de tratament au îndeplinit criteriul inițial de răspuns inadecvat la laxative (LIR).

Definiția răspunsului inadecvat la laxative

Pentru a îndeplini acest criteriu (LIR), pacienții trebuiau să raporteze în intervalul de 2 săptămâni înainte de prima vizită de studiu simptome asemănătoare constipației induse de opioide de intensitate cel puțin moderată în timpul tratamentului cu agenți din cel puțin o clasă de laxative, administrat timp de minim patru zile înainte de începerea studiului.

Eficacitatea

Răspunsul timp de 12 săptămâni în grupul răspunsului inadecvat la laxative

Eficacitatea și durabilitatea efectului au fost evaluate în cadrul obiectivului primar, ca răspunsul după perioada de tratament de 12 săptămâni cu naloxegol, definit prin prezența a ≥ 3 mișcări spontane peristaltice pe săptămână și creșterea cu ≥ 1 mișcare spontană peristaltică pe săptămână față de momentul inițial, pentru cel puțin 9 din cele 12 săptămâni de studiu și 3 din ultimele 4 săptămâni. Primul dintre cele trei obiective secundare cu protecție prin multiplicitate a fost rata de răspuns la 12 săptămâni de tratament în subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative.

A existat o diferență semnificativă statistic pentru doza de 25 mg versus placebo privind rata de răspuns în subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative în studiul Kodiak 4 ($p=0,002$) și Kodiak 5 ($p=0,014$). În procedura de testare a multiplicității, semnificația statistică a tratamentului cu doza de 12,5 mg versus placebo, în subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative, a fost observată în studiul Kodiak 4 ($p=0,028$), dar nu și în studiul Kodiak 5 ($p=0,074$). În Kodiak 4, rata de răspuns la placebo, 12,5 mg și 25 mg în subgrupurile cu răspuns inadecvat la laxative a fost 28,8%, 42,6% și, respectiv, 48,7%, în timp ce în studiul Kodiak 5, ratele corespunzătoare au fost 31,4%, 42,4% și, respectiv, 46,8%. Rezultatele cumulate din Kodiak 4 și Kodiak 5 au arătat valori de 30,1% pentru placebo, 42,5% pentru doza de 12,5 mg și 47,7% pentru doza de 25 mg ale ratelor de răspuns la pacienții cu răspuns inadecvat la laxative, iar riscul relativ (95% CI) pentru efectul tratamentului versus placebo a fost 1,410 (1,106; 1,797) și 1,584 (1,253; 2,001) pentru grupurile cu 12,5 mg și, respectiv, 25 mg.

Răspuns timp de 12 săptămâni la pacienți cu un răspuns inadecvat la cel puțin două clase de laxative

Răspunsul la naloxegol după 12 săptămâni a fost testat într-un subgrup de pacienți cu răspuns inadecvat la cel puțin două clase de laxative, corespunzător la aproximativ 20% dintre pacienții randomizați. Datele cumulate din studiile Kodiak 4 și Kodiak 5 (90, 88 și 99 pacienți din grupurile placebo, cu 12,5 mg și, respectiv, 25 mg) au arătat rate de răspuns mai mari la această populație de pacienți pentru grupul care a primit doza de 25 mg comparativ cu placebo ($p=0,040$). Ratele de răspuns în această populație au fost de 30,0% pentru placebo, 44,3% pentru 12,5 mg și 44,4% pentru 25 mg.

Timpul până la prima mișcare spontană peristaltică

Timpul până la prima mișcare spontană peristaltică în subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative după administrarea primei doze din medicația de studiu a fost mai mic pentru grupul cu doza de 25 mg comparativ cu placebo în studiile Kodiak 4 ($p<0,001$) și Kodiak 5 ($p=0,002$). De asemenea, în subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative, doza de 12,5 mg a fost asociată cu un interval de timp mai scurt până la prima mișcare spontană peristaltică post-doză comparativ cu placebo în studiile Kodiak 4 ($p=0,002$) și Kodiak 5 ($p>0,001$). În Kodiak 4, timpul (valoare mediană) până la prima mișcare spontană peristaltică post-doză pentru placebo, doza 12,5 mg și doza de 25 mg a fost de 43,4, 20,6 și respectiv 5,4 ore. În studiul Kodiak 5 intervalele corespondente până la prima mișcare spontană peristaltică post-doză au fost 38,2, 12,8 și respectiv 18,1 ore.

Numărului mediu de zile pe săptămână cu cel puțin o mișcare spontană peristaltică

În studiile Kodiak 4 și Kodiak 5, în subgrupurile cu răspuns inadecvat la laxative, a existat o creștere a numărului mediu de zile pe săptămână cu cel puțin o mișcare spontană peristaltică pentru doza de 25 mg ($p<0,001$ în ambele studii) și pentru doza de 12,5 mg ($p=0,006$ în ambele studii).

Îmbunătățirea simptomului constipației induse de opioide

În subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative, doza de 25 mg a redus contracția rectală (Kodiak 4 $p=0,043$; Kodiak 5 $p<0,001$). Consistența scaunului în subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative, evaluată cu ajutorul Scalei Bristol, s-a îmbunătățit în studiul Kodiak 5 versus placebo ($p<0,001$), dar nu în studiul Kodiak 4 ($p=0,156$). În ambele studii, în subgrupurile cu răspuns inadecvat la laxative, doza de 25 mg a determinat creșterea numărului mediu de zile pe săptămână cu cel puțin o mișcare intestinală complet spontană comparativ cu placebo (Kodiak 4 $p=0,002$, Kodiak 5 $p<0,001$).

Obiectivul privind răspunsul la tratament

“Răspunsul la tratament” a fost definit prin îndeplinirea criteriilor de răspuns la săptămâna 12 și prin demonstrarea ameliorării simptomelor în constipația indusă de opioide, fără agravarea simptomelor. În

subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative, doza de 25 mg a crescut rata de răspuns la tratament în ambele studii comparativ cu placebo (Kodiac 4 $p=0,001$, Kodiac 5 $p=0,005$). Rata de răspuns la tratament în subgrupul cu răspuns inadecvat la laxative în studiul Kodiac 4 pentru placebo, 12,5 mg și 25 mg a fost 24,6%, 36,5% și, respectiv, 45,3%, iar în studiul Kodiac 5 a fost 25,6%, 33,6% și, respectiv, 42,7%.

Chestionarul de autoevaluare a simptomelor de constipație (PAC-SYM)

În ambele studii, la pacienții din subgrupurile cu răspuns inadecvat la laxative, naloxegol în doză de 25 mg a determinat în săptămâna 12 o îmbunătățire mai mare (modificare față de momentul inițial) a Scorurilor totale ale simptomelor de constipație evaluate de pacienți (PAC-SYM) comparativ cu placebo (Kodiac 4 $p=0,023$, Kodiac 5 $p=0,002$). De asemenea, în ambele studii, doza de 12,5 mg a determinat în săptămâna 12 la pacienții din subgrupurile cu răspuns inadecvat la laxative o îmbunătățire mai mare a scorului total PAC-SYM comparativ cu placebo ($p=0,020$ și, respectiv, $p=0,001$). În ambele studii, naloxegol în doză de 25 mg comparativ cu placebo a determinat, de asemenea, o îmbunătățire mai mare (modificare în săptămâna 12 față de momentul inițial) a scorurilor domeniilor rectale PAC-SYM ($p=0,004$ și $p<0,001$ pentru Kodiac 4 și, respectiv, Kodiac 5) și a scorurilor de evaluare a scaunului în Kodiac 4 ($p=0,031$) și Kodiac 5 ($p<0,001$). În niciunul dintre studii nu a fost observat un impact relevant asupra simptomelor abdominale ($p=0,256$ și $p=0,916$, Kodiac 4 și, respectiv, Kodiac 5).

Potențialul pentru interferența cu anestezia mediată de opioizi

Pe o perioadă de 12 săptămâni de studiu, nu au fost observate diferențe semnificative clinic între naloxegol 12,5 mg, 25 mg și placebo în ceea ce privește intensitatea medie a durerii, doza zilnică de opioide sau scorul sevrajului la opioizi.

În studiile clinice pe o perioadă de 12 săptămâni (Kodiac 4 and 5), frecvența durerii de spate ca reacție adversă a fost de 4,3% pentru naloxegol 25 mg versus 2,0% pentru placebo, iar frecvența durerii în extremități ca reacție adversă a fost de 2,2% for naloxegol 25 mg, versus 0,7% pentru placebo. În studiul de siguranță pe termen lung (Kodiac 8), frecvența durerii de spate ca reacție adversă a fost de 8,9% for naloxegol 25 mg versus 8,8% pentru tratamentul standard. Pentru durerea în extremității, rata pentru naloxegol 25 mg a fost de 3,5% versus 3,3% pentru tratamentul standard.

Siguranța și tolerabilitatea pe parcursul perioadei de extensie de 12 săptămâni

Kodiac 7 a reprezentat un studiu de siguranță pe o perioadă de extensie de 12 săptămâni, care a permis pacienților să continue același tratament în regim dublu-orb pentru încă 12 săptămâni (placebo, naloxegol 12,5 mg sau 25 mg zilnic). Obiectivul primar a fost să compare datele de siguranță și tolerabilitate în cele trei grupuri de tratament pentru încă 12 săptămâni (pe o perioadă de observație mai extinsă decât în Kodiac 4) folosind metode de statistică descriptivă. În acest studiu, naloxegol în doză de 12,5 mg și 25 mg a fost un tratament în general sigur și bine tolerat comparativ cu placebo la pacienți cu constipație indusă de opioide, cu durere neasociată cu cancerul.

În toate grupurile de tratament, inclusiv placebo, îmbunătățirea scorurilor PAC-SYM observate în studiul Kodiac 4 s-au menținut la pacienții care au continuat tratamentul în studiul Kodiac 7.

Siguranța și tolerabilitatea pe termen lung

Kodiac 8 a reprezentat un studiu de fază 3, randomizat, cu tratament în regim deschis, multicentric, cu grupuri paralele de tratament, cu durată de 52 săptămâni, care a evaluat siguranța și tolerabilitatea naloxegol versus tratamentul standard la pacienți cu constipație indusă de opioide cu durere neasociată cu cancerul. Obiectivul primar a fost reprezentat de evaluarea siguranței și tolerabilității administrării naloxegol 25 mg pe termen lung și compararea cu tratamentul standard, pe baza metodelor de statistică descriptivă.

Pacienții eligibili au fost randomizați într-un raport de 2:1 să primească naloxegol 25 mg zilnic (qd) sau tratamentul standard pentru constipația indusă de opioide, pe o perioadă de 52 săptămâni. Pacienții din grupul cu tratament standard au primit laxative pentru constipația indusă de opioide, după o schemă terapeutică stabilă de investigatori conform celei mai bune judecăți clinice, dar nu a fost permisă utilizarea antagoniștilor receptorilor opioizi periferici μ .

Dintre cei 844 pacienți care au fost randomizați, 61,1% au finalizat studiul (prin finalizarea vizitei de urmărire la 2 săptămâni după perioada de tratament de 52 săptămâni). În total, în acest studiu 393 de pacienți au avut o expunere de cel puțin 6 luni și 317 pacienți au avut o expunere de cel puțin 12 luni la naloxegol 25 mg, îndeplinindu-se astfel criteriile de expunere specificate.

Expunerea de lungă durată la naloxegol 25 mg, până la 52 săptămâni, a fost în general bine tolerată în tratamentul pacienților constipație indusă de opioide și durere neasociată cu cancerul. Pe durata perioadei de 52 săptămâni de tratament nu au existat diferențe importante neașteptate între grupul tratat cu naloxegol și grupul cu tratament standard.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Moventig la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în constipația indusă de opioide (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, naloxegol este absorbit rapid, cu atingerea concentrației plasmatice maxime (C_{max}) la mai puțin de 2 ore. La cei mai mulți dintre subiecți a fost observat un al doilea maxim al concentrației plasmatice de naloxegol la aproximativ 0,4 - 3 ore după primul maxim. Una dintre explicații ar putea fi recircularea enterohepatică, deoarece la șobolani a fost observată excreție biliară extensivă.

Efectele alimentelor:

O masă bogată în grăsimi a crescut gradul și rata de absorbție a naloxegol. C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) au crescut cu aproximativ 30% și, respectiv, 45%.

Comprimatele care conțin naloxegol zdrobite, dispersate cu apă, administrate pe cale orală sau prin tubul nazogastric (NG) în stomac, sunt bioechivalente cu comprimatul administrat întreg, cu un t_{max} median de 0,75 și 1,50 ore (interval de la 0,23 la 1,50 ore) pentru comprimatele zdrobite administrate pe cale orală respectiv comprimatele zdrobite administrate prin tubul nazogastric.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție în timpul fazei terminale (V_z/F) la voluntarii sănătoși a variat de la 968 la 2140 litri între grupuri diferite de doze și studii. Rezultatele studiului QWBA (*Quantitative Whole Body Autoradiography* - Autoradiografia Cantitativă a Întregului Corp) efectuat la șobolani și absența antagonismului efectelor opioidelor la nivelul SNC la om la doze de naloxegol mai mici de 250 mg, indică distribuția minimă a naloxegol la nivelul SNC.

Legarea naloxegol de proteinele plasmatice la om a fost mică, fracția nelegată variind între 80% și 100%.

Metabolizare

Într-un studiu de bilanț al greutatei la om, au fost identificați în total 6 metaboliți în plasmă, urină și materii fecale. Acești metaboliți au reprezentat mai mult de 32% din doza administrată și s-au format prin *N*-dealchilare, *O*-demetilare, oxidare și pierdere parțială a lanțului de polietilenglicol (PEG). Naloxagolul și niciunul dintre metaboliți nu a fost prezent în procent de > 10% din concentrația plasmatică.

Eliminare

După administrarea orală a naloxegol marcat radioactiv, 68% și, respectiv, 16% din doza totală administrată a fost recuperată în materiile fecale și în urină. Compusul parental de naloxegol excretat în urină a reprezentat mai puțin de 6% din doza totală administrată. Astfel, excreția renală reprezintă o cale minoră de eliminare pentru naloxegol.

În studiile clinice de farmacologie, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al naloxegol la doza terapeutică a variat între 6 și 11 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

În intervalul de doze studiat, concentrația plasmatică maximă și ASC au crescut într-un mod proporțional cu doza sau aproximativ proporțional cu doza.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex

A fost observat un efect mic al vârstei asupra farmacocineticii naloxegol (o creștere de aproximativ 0,7% a ASC pentru fiecare creștere cu an). Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții vârstnici. În studiile clinice de fază 3 au fost incluși pacienți cu vârsta > 65 ani.

Studiile clinice cu naloxegol nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 75 ani și mai mare pentru a determina dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Cu toate acestea, având în vedere mecanismul de acțiune al substanței active, nu există motive teoretice pentru ajustarea dozei la această grupă de vârstă.

Pentru recomandările privind doza la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, vezi pct. 4.2.

Farmacocinetica naloxegolului nu diferă între bărbați și femei.

Rasă

Efectul rasei asupra farmacocineticii naloxegol este mic (o scădere de aproximativ 20% a ASC pentru naloxegol atunci când alte grupuri sunt comparate cu pacienți de rasă caucaziană) și prin urmare nu este necesară ajustarea dozei.

Greutate corporală

S-a constatat că expunerea la naloxegol crește cu creșterea greutății, cu toate acestea, diferențele de expunere nu au fost considerate relevante clinic.

Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare a naloxegol, impactul insuficienței renale asupra farmacocineticii naloxegol a fost minim la majoritatea subiecților, indiferent de severitate (de exemplu insuficiență renală moderată, severă și în stadiul terminal). Cu toate acestea, la 2 din 8 pacienți (în ambele grupuri, cu insuficiență renală moderată și severă, dar nu în grupul cu insuficiență renală în stadiu terminal) a fost observată o creștere de până la 10 ori a expunerii la naloxegol. La acești pacienți insuficiența renală poate influența negativ alte căi de clearance (metabolismul medicamentului la nivel hepatic/intestinal etc.), ceea ce determină expuneri mai mari.

Doza de inițiere la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă este de 12,5 mg. Dacă apare intoleranță, naloxegol trebuie întrerupt. Doza poate fi crescută la 25 mg dacă doza de 12,5 mg este bine tolerată (vezi pct. 4.2).

Expunerea la naloxegol a pacienților cu insuficiență renală în stadiu terminal (ESRD) sau cu hemodializă a fost similară cu cea a voluntarilor sănătoși cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și ușoară (Clasa Child-Pugh A și B) a fost observată scăderea cu mai puțin de 20% a ASC și scăderea cu 10% a C_{max} .

Efectul insuficienței hepatice severe (Clasa Child-Pugh C) asupra farmacocineticii naloxegol nu a fost evaluată. Nu este recomandată administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica naloxegol la copii și adolescenți nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și fertilitatea.

Au fost efectuate studii de dezvoltare embrio-fetală la șobolani și iepuri. În studiul de dezvoltare embrio-fetală la șobolani a fost observată o incidență crescută a unei anomalii de osificare vertebrală posibil legată de tratament și un singur caz de anorhie la cele mai mari doze testate. În studiul de dezvoltare embrio-fetală la iepuri a fost observată o malformație de osificare a arcurilor vertebrale, posibil legată de tratament, la cele mai mari doze testate, în absența toxicității materne. Într-un alt studiu de dezvoltare pre- și post-natală la șobolani, greutatea corporală a fost mai mică la puii masculi după administrarea la mamă a unei doze mari. Toate aceste efecte au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, indicând prin aceasta o relevanță mică în utilizarea clinică.

Studiile privind carcinogenitatea naloxegol au fost efectuate la șobolani și șoareci. La șobolanii masculi, a fost observată creșterea proporțională cu doza a adenoamelor celulelor Leydig și a hiperplaziei celulelor interstițiale la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om. Modificările neoplazice observate sunt efectele mediate central și hormonal, binecunoscute la șobolan, dar care nu sunt relevante la om.

Studiile la șobolanii alăptați au arătat că naloxegol se excretă în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

manitol (E421)
celuloză microcristalină (E460)
croscarmeloză sodică (E468)
stearat de magneziu (E470b)
propilgalat (acid galic) (E310)

Învelișul comprimatului

hipromeloză (E464)
dioxid de titan (E171)
macrogol (E1521)
oxid roșu de fer (E172)
oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Bilster alu/alu.

12.5 mg comprimate filmate

Mărimea ambalajului de 30 și 90 comprimate filmate în blistere neperforate.

Mărimea ambalajului de 30 x 1 și 90 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru doză unică.

25 mg comprimate filmate

Mărimea ambalajului de 10, 30 și 90 comprimate filmate în blistere neperforate.

Mărimea ambalajului de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru doză unică.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Amestecul poate fi administrat, de asemenea, printr-un tub nazogastric (NG) (CH8 sau mai mare); în acest caz, comprimatul poate fi zdrobit pentru a obține o pulbere și amestecat cu apă (120 ml). Este important ca tubul NG să fie purjat cu apă pe întreaga sa lungime, după administrarea amestecului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 Decembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moventig 12,5 mg, comprimate filmate
naloxegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține naloxegol 12,5 mg (sub formă de oxalat de naloxegol).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
30 x1 comprimate filmate
90 x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/962/001 30 comprimate filmate
EU/1/14/962/002 90 comprimate filmate
EU/1/14/962/008 30 x 1 comprimate filmate (doză unică)
EU/1/14/962/003 90 x 1 comprimate filmate (doză unică)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

moventig 12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moventig 25 mg, comprimate filmate
naloxegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține naloxegol 25 mg (ca oxalat de naloxegol).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate
30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
10 x1 comprimate filmate
30 x1 comprimate filmate
90 x1 comprimate filmate
100 x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germany

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/962/004 10 comprimate filmate
EU/1/14/962/005 30 comprimate filmate
EU/1/14/962/006 90 comprimate filmate
EU/1/14/962/009 10 x 1 comprimate filmate (doză unică)
EU/1/14/962/010 30 x 1 comprimate filmate (doză unică)
EU/1/14/962/007 90 x 1 comprimate filmate (doză unică)
EU/1/14/962/011 100 x 1 comprimate filmate (doză unică)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

moventig 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**Blister perforat pentru doză unică****Blister neperforat****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Moventig 12,5 mg, comprimate
naloxegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**Blister perforat pentru doză unică****Blister neperforat****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Moventig 25 mg, comprimate
naloxegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Moventig 12,5 mg comprimate filmate

Moventig 25 mg comprimate filmate

naloxegol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Moventig și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Moventig
3. Cum să luați Moventig
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Moventig
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Moventig și pentru ce se utilizează

Moventig conține substanța activă naloxegol. Este un medicament utilizat pentru tratamentul constipației determinate de medicamentele pentru tratarea durerii, care sunt administrate în mod regulat, denumite opioide (de ex. morfină, oxycodonă, fentanil, tramadol, codeină). Este utilizat atunci când laxativele nu au asigurat o ameliorare acceptabilă a constipației.

Constipația determinată de opioide poate determina simptome precum:

- dureri de stomac
- contracție rectală (este necesară o forță foarte mare pentru a elimina scaunul din rect, ceea ce poate provoca, de asemenea, durere la nivelul anusului)
- scaune tari (scaune care sunt tari “ca o piatră”)
- golirea incompletă a rectului (după o mișcare intestinală, senzația că scaunul este încă la nivelul rectului și este nevoie să iasă)

A fost demonstrat în studiile clinice că Moventig crește numărul mișcărilor intestinului și îmbunătățește simptomele de constipație cauzate de opioide, la pacienții care au luat opioide și au prezentat constipație, și au încercat cel puțin un laxativ și nu au avut o ameliorare acceptabilă a constipației.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Moventig

Nu luați Moventig:

- dacă sunteți alergic la naloxegol sau la medicamente similare sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă intestinalele dumneavoastră sunt sau pot fi blocate (obstruate) sau ați fost avertizat ca aveți risc de obstrucție intestinală.

- dacă aveți cancer la nivelul intestinului sau ‘peritoneului’ (“învelișul” regiunii abdominale), cancer ovarian avansat sau recurent sau dacă sunteți tratat cu medicamente denumite inhibitori de “VEGF” (de exemplu: bevacizumab)
- dacă luați un anumit tip de alte medicamente cum ar fi ketoconazol sau itraconazol (pentru a trata infecțiile cu ciuperci), claritromicină sau telitromicină (antibiotice) sau ritonavir, indinavir sau saquinavir (pentru tratamentul HIV).

Nu folosiți Moventig dacă oricare din situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Moventig.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Moventig, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți ulcer gastric, boală Crohn (o afecțiune în care intestinul dumneavoastră este inflamăat), diverticulită (altă afecțiune în care intestinul dumneavoastră este inflamăat), cancer la nivelul intestinului sau la nivelul ‘peritoneului’ (învelișul regiunii abdominale), sau orice altă boală care ar putea produce leziuni peretelui intestinului dumneavoastră
- dacă în prezent aveți dureri de stomac neobișnuit de severe, persistente sau care se agravează
- în cazul în care bariera naturală protectoare dintre vasele de sânge din cap și creier este deteriorată, de exemplu dacă aveți cancer al creierului sau al sistemului nervos central sau dacă aveți o boală a sistemului nervos central cum sunt scleroza multiplă sau boala Alzheimer – contactați imediat medicul dumneavoastră dacă nu simțiți o ameliorare a durerii după administrarea medicamentelor opioide sau dacă prezentați simptome de sevraj la opioide (vezi pct. 4).
- dacă luați metadonă (vezi Alte medicamente și Moventig)
- dacă ați avut un infarct miocardic în ultimele 6 luni, insuficiență cardiacă cu dificultăți zilnice de respirație sau alte probleme grave cu inima, care determina simptome zilnice
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă aveți de o boală severă a ficatului

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistul sau asistentei medicale înainte de a lua Moventig.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale în timpul tratamentului cu Moventig:

- dacă prezentați dureri de stomac severe, persistente sau agravarea lor. Acesta poate fi un simptom al unei leziuni la nivelul peretelui intestinal și poate pune viața în pericol. Anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mică sau să opriți tratamentul cu Moventig.
- dacă întrerupeți tratamentul cu opioide pentru mai mult de 24 ore
- dacă aveți simptome ale sindromului de absență la opioide (vezi pct. 4 de mai jos). Anunțați medicul dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie să opriți tratamentul cu Moventig.

Copii și adolescenți

Moventig nu este recomandat la copii și adolescenți deoarece nu a fost studiat la aceste grupe de vârstă.

Moventig împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră ce medicamente opioide împotriva durerii luați și în ce doză.

Nu utilizați Moventig dacă luați oricare dintre următoarele medicamente (vezi Nu luați Moventig):

- ketoconazol sau itraconazol – pentru a trata infecțiile fungice (cu ciuperci)
- claritromicină sau telitromicină –antibiotice
- ritonavir, indinavir sau saquinavir-pentru tratamentul HIV

Nu luați Moventig dacă oricare din cele de mai sus vi se aplică.

Spuneți-i medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre medicamentele următoare:

- alte medicamente pentru constipație (orice laxative)
- metadonă
- diltiazem sau verapamil (pentru tensiunea arterială crescută sau angină pectorală). Este posibil să fie nevoie să luați o doză mai mică de Moventig
- rifampicină (un antibiotic), carbamazepină (pentru epilepsie) sau planta medicinală sunătoare (pentru depresie). Este posibil să fie nevoie să opriți administrarea Moventig
- medicamente numite „antagoniști ai receptorilor opioizi” (cum sunt naltrexona și naloxona), care sunt utilizate pentru a contracara efectele opioidelor.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se aplică (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Moventig.

Moventig împreună cu băuturi

Nu trebuie să consumați cantități mari de suc de grepfrut în timp ce luați Moventig. Aceasta deoarece cantități mari ar putea influența cantitatea de naloxegol absorbită în organism.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Deoarece există date suplimentare provenite din utilizarea medicamentului la femei gravide, utilizarea Moventig în timpul sarcinii nu este recomandată.

Întrucât nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman, utilizarea Moventig în timpul alăptării nu este recomandată.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Moventig să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce mașina sau de a utiliza orice unelte sau utilaje.

Moventig conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 12,5 mg / 25 mg comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Moventig

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 1 comprimat de 25 mg în fiecare zi.

Luați Moventig dimineata, pentru a evita mișcările intestinale din timpul nopții. Moventig ar trebui luat pe stomacul gol, cu cel puțin 30 minute înainte de prima masă a zilei sau la 2 ore după masă.

La inițierea tratamentului cu Moventig nu trebuie să încetați să luați laxative decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Moventig poate fi utilizat cu sau fără laxative.

Întrerupeți tratamentul cu Moventig dacă medicația cu opioide împotriva durerii este, la rândul său, întreruptă.

Medicul dumneavoastră vă poate spune să luați o doză mai mică de 12,5 mg

- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă luați diltiazem sau verapamil (pentru tensiune arterială crescută sau angină pectorală)

Medicul dumneavoastră vă poate spune să creșteți doza la 25 mg în funcție de cum răspundeți la medicament.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului, îl puteți zdrobi și amesteca cu apă, cum este descris mai jos:

- Zdrobiți comprimatul până obțineți o pulbere fină
- Puneți pulberea în jumătate de pahar cu apă (120 ml)
- Amestecați și beți imediat
- Pentru a fi siguri că nu a rămas medicament neadministrat, clătiți paharul gol cu încă o jumătate de pahar cu apă (120 ml) și beți conținutul.

Dacă luați mai mult Moventig decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Moventig decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la spital.

Dacă uitați să luați Moventig

- Dacă ați uitat să luați o doză de Moventig, luați-o imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, nu mai luați doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Nu mai luați medicamentul și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltăți simptome ale întreruperii tratamentului cu opioide (dacă aveți o combinație de trei sau mai multe din aceste simptome: depresie, greață, vărsături, dureri musculare, lăcrimare crescută, secreții nazale, dilatarea pupilelor, „piele de găină”, transpirații excesive, diaree, căscat, febră sau insomnie), care s-ar produce de obicei în primele câteva zile de la începerea tratamentului cu naloxegol. Simptomele întreruperii tratamentului cu opioide pot afecta până la 1 din 100 persoane.

Alte reacții adverse posibile:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere de stomac
- diaree (scaune frecvente, apoase)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- flatulență (vânturi)
- greață (senzație de rău la stomac)
- vărsături
- rinofaringită (nas înfundat sau care curge)
- durere de cap
- transpirații excesive

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- reacție alergică

- perforație gastrointestinală (apariția unui orificiu în peretele intestinal)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Moventig

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Moventig

- Substanța activă este naloxegol.
 - Fiecare comprimat filmat de Moventig 12,5 mg (comprimat) conține 12,5 mg naloxegol sub formă de oxalat de naloxegol.
 - Fiecare comprimat filmat de Moventig 25 mg (comprimat) conține 25 mg naloxegol sub formă de oxalat de naloxegol.
- Celelalte componente sunt:
 - nucleul comprimatului: manitol (E421), celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468) – vezi pct. 2, subpunctul „Moventig conține sodiu”, stearat de magneziu (E470b), propilgalat (acid galic) (E310)
 - învelișul filmat: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Moventig și conținutul ambalajului

Moventig 12,5 mg: comprimat filmat, de formă ovală, de culoare mov, cu dimensiuni de 10,5 x 5,5 mm, marcate “nGL” pe una din fețe și “12.5” pe cealaltă față.

Moventig 25 mg: comprimat filmat, de formă ovală, de culoare mov, cu dimensiuni de 13 x 7 mm, marcate “nGL” pe una din fețe și “25” pe cealaltă față.

Moventig comprimate de 12,5 mg este disponibil în ambalaje de 30 sau 90 comprimate filmate în blistere de aluminiu neperforate și ambalaje de 30x1 sau 90x1 comprimate filmate în blistere de aluminiu perforate pentru doză unică.

Moventig comprimate de 25 mg este disponibil în ambalaje de 10, 30 sau 90 comprimate filmate în blistere de aluminiu neperforate și ambalaje de 10x1, 30x1, 90x1 sau 100x1 comprimate filmate în blistere de aluminiu perforate pentru doză unică.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germania

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.