

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Moventig 12,5 mg filmsko obložene tablete

Moventig 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Moventig 12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg naloksegola v obliki naloksegolijevega oksalata.

Moventig 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg naloksegola v obliki naloksegolijevega oksalata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Moventig 12,5 mg filmsko obložena tableta (tableta)

Ovalna, 10,5 x 5,5 mm velika tableta svetlo vijoličaste barve.

Moventig 25 mg filmsko obložena tableta (tableta)

Ovalna, 13 x 7 mm velika tableta svetlo vijoličaste barve.

Tablete imajo vtisnjeno oznako »nGL« na eni strani in jakost tablete na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Moventig je indicirano za zdravljenje zaprtja, povzročenega z opiodi (OIC – *opioid-induced constipation*), pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom na odvajala.

Za opredelitev nezadostnega odziva na odvajala glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Moventig je 25 mg enkrat na dan.

Zdravilo Moventig se lahko uporablja z odvajali ali brez njih. Zdravljenje z zdravilom Moventig se mora prenehati, ko se prekine sistemsko zdravljenje z opiodi.

Posebne populacije

Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi glede na starost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Začetni odmerek za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je 12,5 mg. Če se pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na prenašanje, je treba z uporabo naloksegola prenehati. Odmerek je mogoče povečati na 25 mg, če bolnik dobro prenaša odmerek 12,5 mg (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Varnost in učinkovitost pri bolnikih s hudo okvaro jeter nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.2). Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva.

Zaviralci CYP3A4

Začetni odmerek za bolnike, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil), je 12,5 mg enkrat na dan. Odmerek je mogoče povečati na 25 mg, če bolnik dobro prenaša odmerek 12,5 mg (glejte poglavje 4.5).

Bolnikom, ki jemljejo šibke zaviralce CYP3A4 (npr. alprazolam, atorvastatin), odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z bolečinami zaradi raka

Bolnikom, ki imajo bolečine zaradi raka, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost naloksegola pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Priporočljivo je, da bolniki zdravilo Moventig vzamejo zjutraj, da se izognejo odvajanju blata sredi noči.

Zdravilo Moventig je treba vzeti na prazen želodec vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom ali 2 uri po njem.

Bolniki, ki tablete ne morejo pogoltniti cele, lahko tableto zdrobijo v prašek, ki ga zmešajo s pol kozarca vode (120 ml) in takoj popijejo. Kozarec morajo nato splakniti z dodatnega pol kozarca vode (120 ml) in to vodo popiti. Za nadaljnje informacije o uporabi po nazogastrični sondi glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na kateri koli drug opioidni antagonist.

Obstrukcija (zapora) prebavil

Bolniki z znano gastrointestinalno (GI) obstrukcijo ali sumom nanjo ali bolniki z večjim tveganjem za ponovno obstrukcijo, ker obstaja možnost GI perforacije (glejte poglavje 4.4).

Stanja pri bolnikih z bolečinami zaradi raka

- Bolniki z osnovno onkološko boleznijo, ki imajo večje tveganje za perforacijo prebavil, npr. osebe
 - z osnovno maligno GI boleznijo ali peritoneja,
 - s ponovitvijo ali napredovanjem raka jajčnika,
 - ki se zdravijo z zaviralcem žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (*vascular endothelial growth factor* – VEGF).

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. klaritromicina, ketokonazola, itrakonazola ali telitromicina; zaviralcev proteaz, npr. ritonavirja, indinavirja ali sakvinavirja; grenivkinega soka v velikih količinah), glejte poglavje 4.5.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni in motnje, povezane z večjo možnostjo za perforacijo prebavil

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih GI perforacije, vključno s smrtnimi primeri, kadar so naloksegol dajali bolnikom s povečanim tveganjem za GI perforacijo. Naloksegola ne smete dajati bolnikom z znano ali domnevno GI obstrukcijo, niti bolnikom s povečanim tveganjem za ponovno obstrukcijo, niti bolnikom z rakom, pri katerih je tveganje za GI perforacijo zvečano (glejte poglavje 4.3).

Naloksegol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z boleznijo, ki bi lahko okrnila integriteto GI stene (npr. s hudo peptično ulkusno boleznijo, Crohnovo boleznijo, aktivnim ali ponavljajočim se divertikulitisom, infiltrativnimi malignimi GI boleznimi ali peritonealnimi metastazami). Upoštevati je treba celotno razmerje med koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru nenavadno hudih ali dolgotrajnih bolečin v trebuhu nehajo jemati naloksegol in nemudoma obvestijo zdravnika.

Klinično pomembna prizadetost krvno-možganske pregrade

Naloksegol je periferno delujoč antagonist mi-opioidnih receptorjev z omejenim dostopom v osrednje živčevje (CNS – *Central Nervous System*). Integriteta krvno-možganske pregrade je pomembna za omejitev prehajanja naloksegola v CNS.

Bolniki s klinično pomembno prizadetostjo krvno-možganske pregrade (npr. s primarnimi malignimi boleznimi možganov, metastazami v osrednjem živčevju ali drugimi vnetnimi stanji, aktivno multiplo sklerozo, napredovalo Alzheimerjevo boleznijo itn.) niso bili vključeni v klinične študije in jih lahko ogroža prehajanje naloksegola v osrednje živčevje. Takšnim bolnikom je treba naloksegol predpisovati previdno, upoštevaje njihovo individualno razmerje med koristjo in tveganjem, in jih je treba spremljati glede morebitnih učinkov na CNS, npr. glede simptomov odtegnitve opioidov in/ali oviranja analgezije z opiodi.

Bolniku je treba naročiti, naj v primeru ovirane analgezije z opiodi ali sindroma odtegnitve opioidov neha jemati zdravilo Moventig in naj se posvetuje z zdravnikom.

Sočasna uporaba metadona

V kliničnih študijah so opazili, da imajo bolniki, ki za primarno zdravljenje bolečinskega stanja jemljejo metadon, pogostejše GI neželene učinke (npr. bolečine v trebuhu in drisko) kot bolniki, ki ne dobivajo metadona.

V posameznih primerih so pri bolnikih, ki so za zdravljenje bolečinskega stanja jemali metadon, med uporabo 25 mg naloksegola opazili simptome, ki nakazujejo na odtegnitev opioidov. To so opazili pri večjem deležu bolnikov, ki so jemali metadon, kot pri tistih, ki niso jemali metadona.

Bolniki, ki jemljejo metadon za zdravljenje zasvojenosti z opiodi, niso bili vključeni v program kliničnega razvoja in pri takšnih bolnikih je treba naloksegol uporabljati previdno.

Neželeni učinki na prebavilih

V kliničnih študijah z odmerkom 25 mg so zabeležili hude bolečine v trebuhu in drisko; praviloma so se te težave pojavile kmalu po uvedbi zdravila.

Incidenca prekinitev zdravljenja je bila pri bolnikih, ki so dobivali odmerek 25 mg, večja kot med prejemniki placeba, in sicer tako zaradi driske (0,7 % za placebo in 3,1 % za 25 mg naloksegola) kot zaradi bolečin v trebuhu (0,2 % za placebo in 2,9 % za 25 mg naloksegola). Bolnikom je treba naročiti, da morajo takoj obvestiti zdravnika o hudih, dolgotrajnih simptomih ali poslabšanju simptomov.

Pri bolnikih s hudimi GI neželenimi dogodki pride v poštev zmanjšanje odmerka na 12,5 mg, odvisno od odziva in prenašanja pri posameznem bolniku.

Sindrom odtegnitve opioidov

V kliničnem programu z naloksegolom so bili opisani primeri sindroma odtegnitve opioidov (DSM-5).

Sindrom odtegnitve opioidov je skupek treh ali več izmed naslednjih znakov ali simptomov: disforično razpoloženje, navzea ali bruhanje, mišične bolečine, solzenje ali rinoreja, razširjenost zenice ali piloerekcija ali znojenje, driska, zehanje, zvišana telesna temperatura ali nespečnost. Sindrom odtegnitve opioidov se značilno pojavi v nekaj minutah do nekaj dneh po dajanju antagonistov opioidov.

V primeru suma na sindrom odtegnitve opioidov mora bolnik prenehati jemati zdravilo Moventig in se posvetovati z zdravnikom.

Bolniki s srčno-žilnimi boleznimi

V intervencijskih kliničnih študijah naloksegola niso raziskovali pri bolnikih s študijz anamnezo nedavnega miokardnega infarkta v zadnjih 6 mesecih, simptomatskega kongestivnega srčnega popuščanja, manifestne srčno-žilne bolezni ali pri bolnikih z intervalom QT ≥ 500 msec (glejte poglavje 5.1). Zdravilo Moventig je treba pri takšnih bolnikih uporabljati previdno.

Študija intervala QTc, ki so jo izvedli z naloksegolom pri zdravih prostovoljcih, ni pokazala podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 5.1).

Induktorji CYP3A4

Naloksegol ni priporočljiv za bolnike, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (npr. karbamazepin, rifampin, šentjanževko) (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A4

Za informacije o sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4 glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5.

Okvara ledvic

Začetni odmerek za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je 12,5 mg. Če se pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na prenašanje, je treba z uporabo naloksegola prenehati. Odmerek je mogoče povečati na 25 mg, če bolnik dobro prenaša odmerek 12,5 mg (glejte poglavja 4.2 in 5.2).

Huda okvara jeter

Naloksegol ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Uporaba naloksegola pri takšnih bolnikih ni priporočljiva.

Zdravilo Moventig vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 12,5 mg / 25 mg tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z zaviralci in induktorji CYP3A4

Medsebojno delovanje z močnimi zaviralci CYP3A4

Izvedli so odprto, nerandomizirano navzkrižno študijo s fiksnim zaporedjem, 3 obdobji in 3 zdravljenji za oceno učinka večkratnih odmerkov ketokonazola na farmakokinetiko enkratnega odmerka naloksegola. V tej študiji je sočasna uporaba ketokonazola in naloksegola povzročila 12,9-kratno (90 % IZ: 11,3–14,6) zvišanje AUC naloksegola in 9,6-kratno (90 % IZ: 8,1–11,3) zvišanje C_{max} naloksegola v primerjavi z uporabo naloksegola samega. Zato je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Grenivkin sok, zaužit v veliki količini, se uvršča med močne zaviralce CYP3A4. O sočasni uporabi naloksegola z grenivkinim sokom ni podatkov. Med jemanjem naloksegola se je treba na splošno izogibati sočasnemu pitju grenivkega soka; v poštev pride le po posvetu z zdravnikom (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje z zmernimi zaviralci CYP3A4

Izvedli so odprto, nerandomizirano navzkrižno študijo s fiksnim zaporedjem, 3 obdobji in 3 zdravljenji za oceno učinka večkratnih odmerkov diltiazema na farmakokinetiko enkratnega odmerka naloksegola. V tej študiji je sočasna uporaba diltiazema in naloksegola povzročila 3,4-kratno (90 % IZ: 3,2–3,7) zvišanje AUC naloksegola in 2,9-kratno (90 % IZ: 2,6–3,1) zvišanje C_{max} naloksegola v primerjavi z uporabo naloksegola samega.

Zato je med sočasno uporabo naloksegola in diltiazema ali drugih zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerki naloksegola priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Začetni odmerek za bolnike, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP3A4, je 12,5 mg enkrat na dan; odmerek je mogoče povečati na 25 mg, če bolnik dobro prenaša odmerek 12,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom, ki jemljejo šibke zaviralce CYP3A4, odmerka ni treba prilagoditi.

Medsebojno delovanje z močnimi induktorji CYP3A4

Izvedli so odprto, nerandomizirano navzkrižno študijo s fiksnim zaporedjem, 3 obdobji, 3 zdravljenji in enkratnim odmerkom za oceno učinka večkratnih odmerkov rifampina na farmakokinetiko enkratnega odmerka naloksegola. V tej študiji je sočasna uporaba rifampina in naloksegola povzročila 89 % (90 % IZ: 88–90 %) znižanje AUC naloksegola in 76 % (90 % IZ: 69–80 %) znižanje C_{max} naloksegola v primerjavi z uporabo naloksegola samega. Zato zdravilo Moventig ni priporočljivo za bolnike, ki jemljejo močne induktorje CYP3A4 (glejte poglavje 4.4).

Medsebojno delovanje z zaviralci P-gp

Izvedli so dvojno slepo, randomizirano, 2-delno navzkrižno študijo v enem centru za oceno vpliva kinidina na farmakokinetiko naloksegola ter vpliva sočasne uporabe naloksegola in kinidina na morfinsko povzročeno miozo pri zdravih prostovoljcih. Sočasna uporaba zaviralca P-gp, kinidina, je povzročila 1,4-kratno (90 % IZ: 1,3–1,5) zvišanje AUC naloksegola in 2,4-kratno (90 % IZ: 2,2–2,8) zvišanje C_{max} naloksegola. Sočasna uporaba naloksegola in kinidina ni antagonizirala morfinsko povzročene mioze. To kaže, da zavrtje P-gp pri terapevtskih odmerkih ne spremeni pomembno zmožnosti naloksegola za prehod skozi krvno-možgansko pregrado.

Ker je bil vpliv zaviralcev P-gp na farmakokinetiko naloksegola majhen glede na vpliv zaviralcev CYP3A4, morajo priporočila za sočasno uporabo zdravila Moventig z zdravili, ki zavrejo tako P-gp kot CYP3A4, temeljiti na inhibicijskem stanju CYP3A4 – močno, zmerno ali šibko zavrtje (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Interakcije z drugimi opioidnimi antagonist

Uporabi naloksegola s kakim drugim opioidnim antagonistom (npr. naltreksonom, naloksonom) se je treba izogibati zaradi možnosti aditivnega učinka antagonizma na opioidnem receptorju in zvečanega tveganja odtegnitve opioidov.

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi naloksegola pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri sistemski izpostavljenosti, nekajkrat večji od terapevtske (glejte poglavje 5.3).

Obstaja teoretična možnost za sprožitev odtegnitve opioidov pri plodu, če je antagonist opioidnih receptorjev uporabljen pri materi, ki je sočasno prejemala tudi opioid. Zato uporaba naloksegola med nosečnostjo ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se naloksegol pri človeku izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje naloksegola v mleko (glejte poglavje 5.3).

V terapevtskih odmerkih se večina opioidov (npr. morfin, meperidin, metadon) izloča v materino mleko v minimalni količini. Obstaja teoretična možnost, da bi naloksegol povzročil odtegnitev opioidov pri dojenem novorojenčku, čigar mati jemlje agonist opioidnih receptorjev. Zato uporaba pri doječih materah ni priporočljiva.

Plodnost

Vpliv naloksegola na plodnost pri človeku ni raziskan. Ugotovljeno je, da naloksegol ne vpliva na plodnost podganjih samcev in samic pri peroralnih odmerkih do 1.000 mg/kg na dan (več kot 1.000-kratna terapevtska izpostavljenost pri človeku (AUC) ob priporočenem odmerku za človeka 25 mg/dan).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Moventig nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V zbranih podatkih kliničnih študij so bili najpogostejše poročani neželeni učinki naloksegola ($\geq 5\%$) bolečine v trebuhu, driska, navzea, glavobol in flatulenca. Večina neželenih učinkov na prebavilih je bila razvrščenih med blage do zmerne, pojavili so se zgodaj med zdravljenjem in so med nadaljevanjem zdravljenja izginili. Pogosto je bilo poročano, da jih spremlja občutek nelagodja s krči.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki po organskem sistemu in pogostnosti

Organski sistem Razvrstitev	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		nazofaringitis			
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					preobčutljivost
<i>Bolezni živčevja</i>		glavobol	sindrom odtegnitve opioidov		
<i>Bolezni prebavil</i>	bolečine v trebuhu ^a , driska	flatulenca, navzea, bruhanje			perforacija prebavil (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem Razvrstitev	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza			

Opomba: Izbrani neželeni učinki zdravila in njihove pogostnosti na podlagi odmerka 25 mg.

^a Zajema prednostne izraze MedDRA: »bolečine v trebuhu«, »bolečine v zgornjem delu trebuha«, »bolečine v spodnjem delu trebuha« in »gastrointestinalne bolečine«.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom odtegnitve opioidov

Naloksegeol v terapevtskih odmerkih le minimalno prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Vendar je bil pri nekaterih bolnikih opisan skupek simptomov, ki spominja na sindrom centralne odtegnitve opioidov. Večino takšnih primerov so opazili kmalu po začetni uporabi zdravila in so bili blagi ali zmerni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so zdravi prostovoljci dobili odmerke naloksegola do 1.000 mg. Možni učinek na osrednje živčevje (odprava mioze, izzvane z opioidom, merjeno s pupilometrijo) so opazili pri 1 prostovoljcu v skupini, ki je dobil 250 mg, in pri 1 prostovoljcu v skupini, ki je dobil 1.000 mg. V klinični študiji bolnikov z OIC je bil dnevni odmerek 50 mg povezan z večjo incidenco nevzdržnih učinkov na prebavilih (predvsem bolečin v trebuhu).

Za naloksegeol ni znanega antidota; klinična študija pri bolnikih z odpovedjo ledvic je pokazala, da dializa ni učinkovita za njegovo odstranitev.

Če bolnik, ki prejema zdravljenje z opioidom, dobi prevelik odmerek naloksegola, ga je treba natančno spremljati glede možnih simptomov odtegnitve opioida ali izginotja centralnega analgetičnega učinka. V primeru znanega prevelikega odmerjanja naloksegola ali suma nanj je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje in kontrolirati vitalne funkcije.

Pediatrična populacija

Uporaba naloksegola pri pediatrični populaciji ni raziskana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti zaprtju, periferno delujoči antagonist opioidnih receptorjev; oznaka ATC: A06AH03

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Naloksegeol je PEGiliran derivat antagonist mi-opioidnih receptorjev naloksone. PEGilacija zmanjša pasivno permeabilnost naloksegola in hkrati doseže, da je spojina substrat za P-glikoproteinski prenašalec. Zaradi slabše permeabilnosti in večjega iztoka naloksegola preko krvno-možganske pregrade, kar je povezano z lastnostmi substrata P-gp, naloksegeol le minimalno prodre v osrednje živčevje.

Študije *in vitro* kažejo, da je naloksegol polni nevtralni antagonist na mi-opioidnih receptorjih. Deluje z vezavo na mi-opioidne receptorje v GI traktu in je tako usmerjen na osnovni vzrok OIC (npr. zmanjšano motiliteto prebavil, hipertoničnost in večjo absorpcijo tekočine kot posledico dolgotrajnega zdravljenja z opiodi).

Naloksegol deluje kot periferni antagonist GI mi-opioidnih receptorjev. Tako zmanjša konstipacijski učinek opiodov, ne da bi poslabšal njihove analgetične učinke v osrednjem živčevju.

Elektrofiziologija srca

V temeljiti študiji intervala QT/QTc, kot jo opredeljuje Smernica ICH E14, niso ugotovili klinično pomembnih sprememb HR, RR, intervalov QT, PR ali QRS ali morfologije vala T. Poleg tega v tej študiji niso ugotovili nobenih vzrokov za zaskrbljenost glede varnosti in prenašanja do največjega danega odmerka (150 mg). V skladu s Smernico ICH E14 to velja za jasno negativno temeljito študijo intervala QT/QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

OIC pri bolnikih z bolečinami, nepovezanimi z rakom

Učinkovitost in varnost naloksegola pri bolnikih z OIC in bolečinami, nepovezanimi z rakom, so ugotovili v dveh repliciranih dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah (Kodiac 4 in Kodiac 5). Za vključitev so bili primerni bolniki, ki so pred vključitvijo vsaj 4 tedne jemali peroralne opioide v najmanjšem odmerku 30 ekvivalentnih miligramov morfina (MME – *morphine milligram equivalent*) na dan in so imeli po lastni navedbi OIC.

OIC je bila potrjena med dvotedenskim obdobjem uvajanja in je bila opredeljena kot povprečno < 3 spontana iztrebljanja na teden hkrati s simptomi zaprtja pri vsaj 25 % iztrebljanj. Bolniki niso smeli uporabljati drugih odvajal razen bisakodila kot rešilnega odvajala v primeru, da na blato niso šli več kot 72 ur. Spontano iztrebljanje je bilo opredeljeno kot iztrebljanje brez uporabe rešilnega odvajala v zadnjih 24 urah.

Preučili niso bolnikov s povprečno oceno bolečin na NRS (*Numeric Rating Scale*) ≥ 7 , in sicer zaradi tveganja, da bi nenadzorovane bolečine moteče vplivale na učinkovitost. V klinične študije niso bili vključeni bolniki, ki so imeli ob presejanju QTcF > 500 msec, ali so imeli v anamnezi miokardni infarkt v 6 mesecih pred randomizacijo, so imeli kongestivno srčno popuščanje ali kakšno drugo manifestno kardiovaskularno bolezen.

Klinični študiji III. faze (Kodiac 4 in 5) nista vključili bolnikov z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred B ali C). Zato naloksegol ni raziskan pri bolnikih z OIC in zmerno ali hudo okvaro jeter.

Izračun moči in stratifikacija obeh kliničnih študij sta bila takšna, da je vsaj 50 % bolnikov, randomiziranih v vsako terapevtsko skupino, izpolnjevalo merila za uvrstitev med bolnike z nezadostnim odzivom na odvajala.

Opredelitev nezadostnega odziva na odvajala (LIR – laxative inadequate responder)

Med bolnike z nezadostnim odzivom na odvajala so se uvrstili tisti, ki so imeli v dveh tednih pred prvim obiskom v študiji sočasne in vsaj zmerno hude simptome OIC ter so uporabljali vsaj eno skupino odvajal najmanj štiri dni med obdobjem pred študijo.

Učinkovitost

Odziv v 12 tednih v skupini z LIR

Učinkovitost in trajnost učinka so merili kot primarni opazovani dogodek, in sicer kot odziv na naloksegol med 12-tedenskim obdobjem zdravljenja. Odziv je bil opredeljen kot ≥ 3 spontana iztrebljanja na teden in sprememba od izhodišča za ≥ 1 spontano iztrebljanje na teden v vsaj 9 od 12 tednov študije in 3 od zadnjih 4 tednov. Prvi od treh za večkratnost zavarovanih sekundarnih opazovanih dogodkov je bil 12-tedenski delež odzivnih bolnikov v podskupini LIR.

Delež odzivnih bolnikov v podskupini LIR se je med odmerkom 25 mg in placebom statistično značilno razlikoval tako v študiji Kodiak 4 ($p = 0,002$) kot Kodiak 5 ($p = 0,014$). S postopkom za večkratno testiranje so statistično značilnost z odmerkom 12,5 mg v primerjavi s placebom v podskupini LIR ugotovili v Kodiak 4 ($p = 0,028$), ne pa v Kodiak 5 ($p = 0,074$). V Kodiak 4 je bil v podskupini LIR delež odziva s placebom 28,8 %, z 12,5 mg 42,6 % in s 25 mg 48,7 %; v Kodiak 5 so bili ustrezni deleži odziva 31,4 %, 42,4 % in 46,8 %. V kumulativnih podatkih Kodiak 4 in Kodiak 5 so bili deleži odziva v podskupini LIR 30,1 % za placebo, 42,5 % za 12,5 mg in 47,7 % za 25 mg; relativno tveganje (95 % IZ) za učinek zdravljenja v primerjavi s placebom je bil med prejemniki 12,5 mg 1,410 (1,106, 1,797) in med prejemniki 25 mg 1,584 (1,253, 2,001).

Odziv v 12 tednih pri bolnikih z nezadostnim odzivom na vsaj dve skupini odvajal

Odziv na naloksehol v obdobju 12 tednov so testirali v podskupini bolnikov z nezadostnim odzivom na vsaj dve skupini odvajal, kar ustreza približno 20 % randomiziranih bolnikov. V kumulativni analizi Kodiak 4 in Kodiak 5 (90 bolnikov v skupini s placebom, 88 z 12,5 mg in 99 s 25 mg) so v tej populaciji ugotovili večji delež odziva z odmerkom 25 mg kot s placebom ($p = 0,040$). Deleži odziva so bili v tej populaciji 30,0 % s placebom, 44,3 % z 12,5 mg in 44,4 % s 25 mg.

Čas do prvega spontanega iztrebljanja blata

Čas do prvega spontanega iztrebljanja je bil v podskupini LIR po uporabi prvega odmerka v skupini s 25 mg krajši kot s placebom tako v Kodiak 4 ($p < 0,001$) kot v Kodiak 5 ($p = 0,002$). Tudi z odmerkom 12,5 mg je bil čas do prvega spontanega iztrebljanja po odmerku v podskupini LIR krajši kot s placebom tako v Kodiak 4 ($p = 0,002$) kot v Kodiak 5 ($p < 0,001$). Mediani čas do prvega spontanega iztrebljanja po odmerku je bil v Kodiak 4 s placebom 43,4 ure, z 12,5 mg 20,6 ure in s 25 mg 5,4 ure. V Kodiak 5 so bili ustrezni časi do prvega spontanega iztrebljanja po odmerku 38,2, 12,8 in 18,1 ure.

Povprečno število dni z vsaj enim spontanim iztrebljanjem blata na teden

V podskupini LIR se je povprečno tedensko število dni z vsaj enim spontanim iztrebljanjem povečalo v Kodiak 4 in Kodiak 5 tako z odmerkom 25 mg ($p < 0,001$ v obeh študijah) kot z odmerkom 12,5 mg ($p = 0,006$ v obeh študijah).

Izboljšanje simptomov zaprtja zaradi opioidov

Odmerek 25 mg je v podskupini LIR izboljšal naprežanje danke (Kodiak 4 $p = 0,043$, Kodiak 5 $p < 0,001$). Konsistenca blata, merjena z Bristolsko lestvico blata (*Bristol stool scale*), se je v podskupini LIR v Kodiak 5 v primerjavi s placebom izboljšala ($p < 0,001$), v Kodiak 4 pa ne ($p = 0,156$). Odmerek 25 mg je v podskupini LIR v primerjavi s placebom povečal povprečno število dni z vsaj enim popolnim spontanim iztrebljanjem na teden v obeh študijah (Kodiak 4 $p = 0,002$, Kodiak 5 $p < 0,001$).

Opazovani dogodek odziva simptomov

»Odziv simptomov« je bil opredeljen kot izpolnitev 12-tedenskih meril odziva in hkrati dokazano izboljšanje vnaprej opredeljenih simptomov OIC, brez poslabšanja simptomov. V podskupini LIR je odmerek 25 mg v primerjavi s placebom povečal delež odziva simptomov v obeh študijah (Kodiak 4 $p = 0,001$, Kodiak 5 $p = 0,005$). V Kodiak 4 je bil delež odziva simptomov v podskupini LIR s placebom 24,6 %, z 12,5 mg 36,5 % in s 25 mg 45,3 %, v Kodiak 5 pa so bili ti deleži 25,6 %, 33,6 % in 42,7 %.

Vprašalnik PAC-SYM (bolnikova ocena simptomov zaprtja)

Odmerek 25 mg naloksegola je v podskupini LIR po 12 tednih v obeh študijah prinesel večje izboljšanje (spremembo od izhodišča) bolnikove celotne ocene simptomov zaprtja (PAC-SYM) kot placebo (Kodiak 4 $p = 0,023$, Kodiak 5 $p = 0,002$). Tudi odmerek 12,5 mg je v podskupini LIR po 12 tednih v obeh študijah prinesel večje izboljšanje celotne PAC SYM kot placebo (Kodiak 4 $p = 0,020$ in Kodiak 5 $p = 0,001$). Odmerek 25 mg naloksegola je v primerjavi s placebom po 12 tednih v obeh študijah prinesel tudi večje izboljšanje (spremembo od izhodišča) ocene rektalne domene PAC-SYM (Kodiak 4 $p = 0,004$ in Kodiak 5 $p < 0,001$) in ocene domene blata (Kodiak 4 $p = 0,031$ in Kodiak 5 $p < 0,001$). Niti v eni niti v drugi študiji ni bilo pomembnega vpliva na trebušne simptome (Kodiak 4 $p = 0,256$ in Kodiak 5 $p = 0,916$).

Možnost oviranja analgezije z opiodi

V 12-tedenski študiji niso ugotovili klinično pomembnih razlik v povprečni intenzivnosti bolečin, dnevnem odmerku opioidov ali oceni odtegnitve opioidov med 12,5 mg naloksegola, 25 mg naloksegola in placebom.

V dveh 12-tedenskih kliničnih študijah (Kodiac 4 in 5) je bila pogostnost neželenega učinka bolečine v hrbtu v skupini s 25 mg naloksegola 4,3 % in v skupini s placebom 2,0 %, neželenega učinka bolečine v udih pa v skupini s 25 mg naloksegola 2,2 % in v skupini s placebom 0,7 %. V dolgoročni študiji varnosti (Kodiac 8) je bila pogostnost neželenega učinka bolečine v hrbtu v skupini s 25 mg naloksegola 8,9 % in v skupini z običajno oskrbo 8,8 %. Delež bolečin v udih je bil v skupini s 25 mg naloksegola 3,5 % in v skupini z običajno oskrbo 3,3 %.

Varnost in prenašanje med 12-tedenskim podaljšanjem

Študija Kodiac 7 je bila 12-tedensko varnostno podaljšanje, ki je bolnikom v Kodiac 4 omogočilo nadaljevanje istega slepljenega zdravljenja še dodatnih 12 tednov (placebo, naloksegol 12,5 mg ali 25 mg enkrat na dan). Primarni cilj je bila primerjava varnosti in prenašanja v treh terapevtskih skupinah med obdobjem dodatnih 12 tednov (poleg obdobja v Kodiac 4) z uporabo opisnih statistik. V tej študiji je bil naloksegol v odmerkih 12,5 mg in 25 mg v primerjavi s placebom pri bolnikih z OIC in bolečinami, nepovezanimi z rakom, na splošno varen in so ga dobro prenašali.

V vseh terapevtskih skupinah, tudi tisti s placebom, so se bolnikom, ki so nadaljevali v Kodiac 7, ohranila izboljšanja v domenah PAC-SYM, opažena v Kodiac 4.

Dolgoročna varnost in prenašanje

Kodiac 8 je bila 52-tedenska, multicentrična, odprta, randomizirana študija III. faze z vzporednimi skupinami za preučitev varnosti in prenašanja naloksegola v primerjavi z običajnim zdravljenjem OIC pri bolnikih, ki so imeli OIC in bolečine, nepovezane z rakom. Primarni cilj je bila ocena dolgoročne varnosti in prenašanja 25 mg naloksegola in primerjava z običajnim zdravljenjem z uporabo opisnih statistik.

Primerne bolnike so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje 25 mg naloksegola (enkrat na dan) ali običajnega zdravljenja OIC za 52 tednov. Bolniki, razvrščeni na običajno oskrbo, so za OIC dobivali zdravljenje z odvajali, ki ga je izbral raziskovalec po najboljši klinični presoji; izključena je bila uporaba perifernih antagonistov mi-opioidnih receptorjev.

Od 844 randomiziranih bolnikov jih je študijo dokončalo 61,1 % (dokončanje je bilo opredeljeno kot opravljen 2-tedenski spremljevalni pregled po 52-tedenskem obdobju zdravljenja). V celoti je bilo v tej študiji 25 mg naloksegola vsaj 6 mesecev izpostavljenih 393 bolnikov in 12 mesecev 317 bolnikov, ki so izpolnili opredeljene zahteve o izpostavljenosti.

Med dolgotrajno izpostavljenostjo 25 mg naloksegola do 52 tednov je bilo zdravilo pri bolnikih z OIC in bolečinami, nepovezanimi z rakom, na splošno varno in so ga dobro prenašali. Med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja niso ugotovili pomembnih nepričakovanih razlik glede varnosti in prenašanja med skupino, ki je prejemale 25 mg naloksegola, in skupino, deležno običajnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Moventig za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zaprtju, povzročenem z opiodi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se naloksegol hitro absorbira in največjo koncentracijo ($C_{\max}$) doseže v manj kot 2 urah. Pri večini preiskovancev so drugi vrh koncentracije naloksegola v plazmi opažali približno 0,4 do 3 ure po prvem vrhu. Pojasnilo za to je lahko enterohepatično kroženje, kajti pri podganah so ugotovili obsežno izločanje z žolčem.

Vplivi hrane: Zelo masten obrok je povečal obseg in hitrost absorpcije naloksegola. C_{max} se je zvišala za približno 30 %, površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) pa za približno 45 %.

Naloksegol v obliki zdrobljene tablete, zmešane z vodo, uporabljen peroralno ali po nazogastrični (NG) sondi v želodec, je biološko enakovreden celi tableti: mediani t_{max} za peroralno uporabljeno zdrobljeno tableto je 0,75 ure in za zdrobljeno tableto, uporabljeno po nazogastrični sondi, 1,50 ure (razpon: od 0,23 do 5,02 ure).

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve med terminalno fazo (V_z/F) je bil pri zdravih prostovoljcih od 968 do 2.140 l v skupinah z različnim odmerjanjem in v različnih študijah. Rezultati študije QWBA (*Quantitative Whole Body Autoradiography*) pri podganah in odsotnost antagoniziranja opiatnih učinkov v osrednjem živčevju pri človeku ob odmerkih naloksegola manj kot 250 mg kažejo na minimalno porazdelitev naloksegola v osrednje živčevje.

Vezava naloksegola na beljakovine v plazmi je pri človeku majhna in nevezani delež sega od 80 do 100 %.

Biotransformacija

V študiji masnega ravnovesja pri človeku so v plazmi, urinu in blatu ugotovili skupaj 6 presnovkov. Ti presnovki predstavljajo več kot 32 % uporabljenega odmerka in nastanejo z *N*-dealkilacijo, O-demetilacijo, oksidacijo in delno izgubo verige PEG. Noben presnovek ni presegal > 10 % plazemske koncentracije matične snovi ali celotne koncentracije matične spojine in s presnovki povezanih snovi.

Izločanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega naloksegola se je v blatu pojavilo 68 % celotnega uporabljenega odmerka, v urinu pa 16 %. V urinu izločeni matični naloksegol je predstavljal manj kot 6 % celotnega uporabljenega odmerka. Izločanje skozi ledvice je tako manj pomembna pot očistka naloksegola.

V kliničnih farmakoloških študijah je bil razpolovni čas naloksegola v terapevtskih odmerkih od 6 do 11 ur.

Linearnost/nelinearnost

Največja koncentracija v plazmi in AUC, ocenjeni v razponu odmerkov, sta naraščali sorazmerno ali približno sorazmerno odmerku.

Posebne populacije:

Starost in spol

Starost v majhni meri vpliva na farmakokinetiko naloksegola (približno 0,7 % zvišanje AUC za vsako dodatno leto starosti). Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Bolniki, starejši od 65 let, so bili zastopani v kliničnih študijah III. faze.

Klinične študije naloksegola niso vključile dovolj bolnikov v starosti 75 let in več, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se starejše osebe odzivajo drugače kot mlajše. Toda glede na mehanizem delovanja zdravilne učinkovine ni teoretičnih razlogov, ki bi v tej starostni skupini zahtevali prilagoditev odmerka.

Za priporočila o odmerkih pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic glejte poglavje 4.2.

Spol ne vpliva na farmakokinetiko naloksegola.

Rasa

Rasa malo vpliva na farmakokinetiko naloksegola (približno 20 % nižja AUC naloksegola ob primerjavi drugih rasnih skupin z belci), zato odmerka ni treba prilagoditi.

Telesna masa

Ugotovili so, da se izpostavljenost naloksegolu povečuje s telesno maso, vendar razlik v izpostavljenosti niso ocenili kot klinično pomembnih.

Okvara ledvic

Ledvični očistek je ne glede na izrazitost okvare ledvic (tj. zmerna ali huda okvara ali končna odpoved ledvic) manj pomembna pot odstranjevanja naloksegola. Zato je bil vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko naloksegola pri večini preiskovancev minimalen. Toda pri 2 od 8 bolnikov (v skupini z zmerno in v skupini s hudo okvaro ledvic, ne pa v skupini s končno odpovedjo ledvic) so opazili do 10-krat večjo izpostavljenost naloksegolu. Pri teh bolnikih okvara ledvic morda neugodno vpliva na druge poti očistka (presnova v jetrih/črevesu itn.) in tako poveča izpostavljenost.

Začetni odmerek za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je 12,5 mg. Če se pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na prenašanje, je treba naloksegol prenehati uporabljati. Odmerek je mogoče povečati na 25 mg, če bolnik dobro prenaša odmerek 12,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Izpostavljenost naloksegolu je bila pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi podobna kot pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A in B) so ugotovili manj kot 20 % znižanje AUC in 10 % znižanje C_{max} .

Vpliva hude okvare jeter (Child-Pugh razred C) na farmakokinetiko naloksegola niso ocenili. Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika naloksegola pri pediatrični populaciji ni raziskana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije embrio-fetalnega razvoja so izvedli na podganah in kuncih. V študiji embrio-fetalnega razvoja na podganah so ob največjem testiranem odmerku opazili potencialno z zdravilom povezano povečanje incidence skeletne različice bipartitnega vretenčnega centra in en sam zarodek z anorhizmom. V študiji embrio-fetalnega razvoja na kuncih so ob največjem testiranem odmerku (in v odsotnosti toksičnih učinkov za samice matere) opazili morebitno z zdravilom povezano malformacijo okostja pri plodu, in sicer zraščanih lokov. V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je bila telesna masa moških mladičev po uporabi visokega odmerka pri samicah-materah nižja. Vse te učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Študije kancerogenosti naloksegola so izvedli na podganah in miših. Pri podganjih samcih so ob izpostavljenostih, ki so dovolj presegale največjo izpostavljenost pri človeku, opazili z odmerkom povezan porast adenomov Leydigovih celic in hiperplazijo intersticijskih celic. Opažene neoplastične spremembe so dobro znani hormonski in centralno posredovani učinki pri podganah, ki za človeka niso pomembni.

Študije na dojenih podganah so pokazale, da se naloksegol izloča v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)
propilgalat (E310)

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

alu/alu pretisni omot

12,5 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje s 30 in 90 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih omotih.
Pakiranje s 30 x 1 in 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

25 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje z 10, 30 in 90 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih omotih.
Pakiranje z 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Tako pripravljeno mešanico lahko dajete tudi po nazogastrični (NG) sondi (CH8 ali večji). V tem primeru lahko tableto zdrobite v prašek in zmešate z vodo (120 ml). Pomembno je, da NG sondo po dajanju mešanice sperete z vodo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. december 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Moventig 12,5 mg filmsko obložene tablete
naloksegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg naloksegola (v obliki naloksegolijevega oksalata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/962/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/962/002 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/962/008 30 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/14/962/003 90 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

moventig 12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Moventig 25 mg filmsko obložene tablete
naloksegol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg naloksegola (v obliki naloksegolijevega oksalata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
30 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/962/004 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/962/005 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/962/006 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/962/009 10 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/14/962/010 30 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/14/962/007 90 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/14/962/011 100 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

moventig 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Perforiran pretisni omot za posamezni odmerek

Neperforiran pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Moventig 12,5 mg tablete
naloksegol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Perforiran pretisni omot za posamezni odmerek

Neperforiran pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Moventig 25 mg tablete
naloksegol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Moventig 12,5 mg filmsko obložene tablete Moventig 25 mg filmsko obložene tablete

naloksegol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Moventig in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Moventig
3. Kako jemati zdravilo Moventig
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Moventig
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Moventig in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Moventig vsebuje zdravilno učinkovino naloksegol. Uporabljamo ga za zdravljenje zaprtja, ki je izrecno posledica rednega jemanja protibolečinskih zdravil, imenovanih opioidi (npr. morfin, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein). Uporabimo ga, če odvajala ne dosežejo ustreznega izboljšanja zaprtja.

Zaprtje, povezano z opioidi, lahko povzroči simptome, kakršni so:

- bolečine v trebuhu,
- naprežanje danke (potreba po zelo močnem pritiskanju, da bi blato šlo iz danke; to lahko povzroča bolečine v zadnjiku med pritiskanjem),
- trdo blato (blato, ki je trdo »kot kamen«),
- nepopolna izpraznitev danke (po iztrebljanju blata ostaja občutek, kot da je blato še vedno v danki in mora ven).

Klinične študije so pokazale, da zdravilo Moventig poveča število iztrebljanj in izboljša simptome zaprtja, ki jih povzročajo opioidi, pri bolnikih, ki jemljejo opioide, so zaprti ter so poskusili vsaj eno odvajalo, vendar z njim niso dosegli popolnega olajšanja zaprtja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Moventig

Ne jemljite zdravila Moventig:

- če ste alergični na naloksegol, podobna zdravila ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate ali bi lahko imeli zaporo (obstrukcijo) črevesa ali če so vas opozorili, da se vam lahko pojavi zapora črevesa;
- če imate raka na črevesu ali potrebušnici (to je mrena, ki prekriva trebušne organe), napredovalega raka jajčnika ali ponovitev takšnega raka ali dobivate zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje raka, kot so »zaviralci VEGF« (npr. bevacizumab);

- če jemljete določena druga zdravila, na primer ketokonazol ali itrakonazol (za zdravljenje glivičnih okužb), klaritromicin ali telitromicin (antibiotika) ali ritonavir, indinavir ali sakvinavir (za zdravljenje HIV).

Ne uporabljajte zdravila Moventig, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Moventig posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Moventig se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate razjede na želodcu, Crohnovo bolezen (bolezen, ki povzroči vnetje črevesa), divertikulitis (druga bolezen, pri kateri se pojavi vnetje črevesa), raka na črevesu ali potrebušnici (to je mrena, ki prekriva trebušne organe) ali kakršno koli bolezen ali motnjo, ki lahko poškoduje steno črevesa,
- če imate trenutno nenavadno hude, dolgotrajne bolečine v trebuhu ali se vam takšne bolečine poslabšajo,
- če imate okvarjeno naravno zaščitno pregrado med žilami v glavi in možgani, na primer če imate raka možganov ali osrednjega živčevja, ali če imate kakšno bolezen osrednjega živčevja, kot sta multipla skleroza ali Alzheimerjeva bolezen – nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če vam vaše opioidno zdravilo ne olajša bolečin ali če se vam pojavijo simptomi sindroma odtegnitve opioidov (glejte poglavje 4),
- če jemljete metadon (glejte poglavje spodaj »Druga zdravila in zdravilo Moventig«),
- če ste imeli srčni infarkt v zadnjih 6 mesecih, imate srčno popuščanje z vsakodnevnim težkim dihanjem ali imate druge težave s srcem, ki vam povzročajo vsakodnevne simptome,
- če imate težave z ledvicami – vaš zdravnik vam bo morda naročil, da jemljete drugačen odmerek (glejte poglavje spodaj »Kako jemati zdravilo Moventig«),
- če imate hudo bolezen jeter.

Če kaj od naštetega velja za vas ali če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Moventig posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Med jemanjem zdravila Moventig se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se vam pojavijo hude, dolgotrajne bolečine v trebuhu ali se vam takšne bolečine poslabšajo. To je lahko simptom poškodbe stene črevesa, ki je lahko smrtno nevarna. O tem morate nemudoma obvestiti zdravnika: morda potrebujete manjši odmerek ali boste morali nehati jemati zdravilo Moventig.
- če morate svoje opioidno zdravilo nehati jemati za več kot 24 ur.
- če se vam pojavijo simptomi sindroma odtegnitve opioidov (glejte poglavje 4 spodaj). O tem obvestite zdravnika; morda boste morali nehati jemati zdravilo Moventig.

Otroci in mladostniki

Zdravila Moventig pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljivo uporabljati, ker v teh starostnih skupinah ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Moventig

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravniku povejte, katera opioidna zdravila proti bolečinam jemljete in v kakšnem odmerku.

Ne jemljite zdravila Moventig, če jemljete katero od naslednjih zdravil (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Moventig«):

- ketokonazol ali itrakonazol – za zdravljenje glivičnih okužb,
- klaritromicin ali telitromicin – antibiotika,
- ritonavir, indinavir ali sakvinavir – za zdravljenje HIV.

Ne vzemite zdravila Moventig, če kaj od naštetega velja za vas.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- druga zdravila proti zaprtju (katero koli odvajalo),
- metadon,
- diltiazem ali verapamil (za visok krvni tlak ali angino pectoris). Morda boste potrebovali manjši odmerek zdravila Moventig,
- rifampin (antibiotik), karbamazepin (za epilepsijo) ali zeliščno zdravilo šentjanževko (za depresijo). Morda boste morali nehati jemati zdravilo Moventig,
- zdravila, ki se imenujejo 'opioidni antagonisti' (na primer naltrekson in nalokson), ki se uporabljajo za nevtraliziranje učinkov opioidov.

Če kaj od naštetega velja za vas ali če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Moventig posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Moventig skupaj s pijačo

Med jemanjem zdravila Moventig ne smete piti večjih količin grenivkega soka. Velika količina grenivkega soka namreč lahko vpliva na to, koliko naloksegola pride v telo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Ker so na voljo dodatni podatki o uporabi tega zdravila pri nosečnicah, zdravila Moventig ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Ker ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko, zdravila Moventig ne uporabljajte med obdobjem dojenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Moventig vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

Moventig vsebuje natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 12,5 mg / 25 mg tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Moventig

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 25 mg tableta vsak dan.

Zdravilo Moventig vzemite zjutraj, da se ne bo tiščanje na blato pojavilo sredi noči. Zdravilo Moventig je treba vzeti na prazen želodec vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom ali 2 uri po njem.

Ko začnete zdravljenje z zdravilom Moventig, vam ni treba prenehati jemati odvajal, če vam zdravnik ne naroči drugače. Zdravilo Moventig se lahko uporablja z odvajali ali brez njih.

Prenehajte jemati zdravilo Moventig, če se prenehate zdraviti tudi z opioidnim protibolečinskim zdravilom.

Zdravnik vam bo morda naročil, da jemljite manjši odmerek 12,5 mg:

- če imate težave z ledvicami;
- če jemljete diltiazem ali verapamil (za visok krvni tlak ali angino pectoris).

Zdravnik vam bo morda naročil, da zvišate odmerek na 25 mg glede na to, kako se boste odzvali na zdravilo.

Če težko pogoltnete tableto

Če težko pogoltnete tableto, jo lahko zdrobite in zmešate z vodo na naslednji način:

- Zdrobite tableto v prašek.
- Vsujte prašek v pol kozarca vode (120 ml).
- Zmešajte in takoj popijte.
- Da boste zagotovo zaužili celoten odmerek zdravila, prazni kozarec splaknite z dodatnega pol kozarca vode (120 ml) in to vodo popijte.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Moventig, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Moventig, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Moventig

- Če izpustite odmerek zdravila Moventig, ga vzemite, čim se spomnite. Če pa je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, pozabljeni odmerek izpustite.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se s posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo in nemudoma povejte zdravniku, če se pri vas razvijejo simptomi odtegnitve opioidov (če imate kombinacijo treh ali več od naslednjih simptomov: občutek potrtosti, slabost v želodcu, bruhanje, bolečine v mišicah, močnejše solzenje, izcedek iz nosu, razširjene zenice, kurja polt, prekomerno znojenje, driska, zehanje, zvišana telesna temperatura ali nespečnost), ki se po navadi pojavijo v prvih nekaj dneh po začetku uporabe naloksegola. Simptomi odtegnitve opioidov se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov.

Drugi možni neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v trebuhu
- driska (pogosto odvajanje blata, ki je vodeno)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vetrovi
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- nazofaringitis (izcedek iz nosu ali zamašen nos)
- glavobol
- prekomerno znojenje

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijska reakcija
- perforacija prebavil (predrtje črevesne stene)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v

[Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Moventig

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli za oznako »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Moventig

- Učinkovina je naloksegol.
 - Ena filmsko obložena tableta (tableta) zdravila Moventig 12,5 mg vsebuje 12,5 mg naloksegola v obliki naloksegolijevega oksalata.
 - Ena filmsko obložena tableta (tableta) zdravila Moventig 25 mg vsebuje 25 mg naloksegola v obliki naloksegolijevega oksalata.
- Druge sestavine zdravila so:
 - jedro tablete: manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat (E468) – glejte poglavje 2 pod 'Zdravilo Moventig vsebuje natrij', magnezijev stearat (E470b), propilgalat (E310),
 - filmska obloga: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Moventig in vsebina pakiranja

Moventig 12,5 mg: 10,5 x 5,5 mm velike filmsko obložene tablete ovalne oblike in svetlo vijoličaste barve z oznako »nGL« na eni strani in »12,5« na drugi strani.

Moventig 25 mg: 13 x 7 mm velike filmsko obložene tablete ovalne oblike in svetlo vijoličaste barve z oznako »nGL« na eni strani in »25« na drugi strani.

Zdravilo Moventig 12,5 mg tablete je na voljo v aluminijških pretisnih omotih v pakiranjih s 30 ali 90 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih omotih ter kot 30 x 1 ali 90 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Zdravilo Moventig 25 mg tablete je na voljo v aluminijških pretisnih omotih v pakiranjih z 10, 30 ali 90 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih omotih ter kot 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ali 100 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemčija

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.