

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Moventig 12,5 mg potahované tablety
Moventig 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Moventig 12,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje naloxegoli oxalas odpovídající naloxegolum 12,5 mg.

Moventig 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje naloxegoli oxalas odpovídající naloxegolum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Moventig 12,5 mg potahovaná tableta (tableta).

Oválná fialová tableta o rozměrech 10,5 x 5,5 mm.

Moventig 25 mg potahovaná tableta (tableta)

Oválná fialová tableta o rozměrech 13 x 7 mm.

Tablety s vyraženým „nGL“ na jedné straně a silou tablety na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Moventig je indikován k léčbě opioidy indukované zácpy (OIC) u dospělých pacientů, u kterých byla odpověď na laxativum(a) nedostatečná.

Definice nedostatečné odpovědi na laxativum(a) viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Moventig je 25 mg jednou denně.

Přípravek Moventig lze používat s laxativy nebo bez nich. Pokud dojde k ukončení systémové léčby opioidy, musí být léčba přípravkem Moventig ukončena.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není doporučena žádná úprava dávkování v závislosti na věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Počáteční dávka u pacientů se středně těžkou nebo těžkou renální insuficiencí je 12,5 mg. Při výskytu nežádoucích účinků s dopadem na snášenlivost má být léčba naloxegolem ukončena. Dávka může být zvýšena na 25 mg, pokud je dávka 12,5 mg pacientem dobře tolerována (viz bod 5.2).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly stanoveny bezpečnost a účinnost přípravku (viz bod 5.2). Použití přípravku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

Inhibitory CYP3A4

Počáteční dávka u pacientů užívajících středně silné inhibitory CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil) je 12,5 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 25 mg, pokud je dávka 12,5 mg pacientem dobře tolerována (viz bod 4.5).

U pacientů užívajících slabé inhibitory CYP3A4 (např. alprazolam, atorvastatin) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.5).

Pacienti s nádorovou bolestí

U pacientů s nádorovou bolestí není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost naloxegolu u dětí ve věku < 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Z důvodu pacientova pohodlí se doporučuje užívat přípravek Moventig ráno, aby se předešlo odchodu stolice uprostřed noci.

Přípravek Moventig se má užívat nalačno nejméně 30 minut před prvním jídlem dne nebo 2 hodiny po prvním jídle dne.

Pacienti, kteří nejsou schopni spolknout celou tabletu, mohou tabletu rozdrtit na prášek a prášek rozmíchat ve sklenici naplněné do poloviny vodou (120 ml) a ihned vypít. Sklenice se má vypláchnout další vodou (120 ml) a obsah se znovu vypije. Další informace o podání přes nasogastrickou sondu najdete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakýkoli z dalších opioidních antagonistů.

Obstrukce gastrointestinálního traktu

U pacientů se známou nebo suspektní obstrukcí gastrointestinálního (GI) traktu nebo u pacientů se zvýšeným rizikem rekurentní obstrukce z důvodu možnosti vzniku GI perforace (viz bod 4.4).

Podmínky u pacientů s nádorovou bolestí

- Pacienti s nádory, u kterých hrozí zvýšené riziko perforace gastrointestinálního traktu, jako jsou:
 - malignity GI traktu nebo peritonea
 - rekurentní nebo pokročilý ovariální karcinom

- léčba inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF).

Silné inhibitory CYP3A4

Současné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. klarithromycin, ketokonazol, itraconazol nebo telithromycin; inhibitory proteázy jako je ritonavir, indinavir nebo sachinavir; grapefruitová šťáva, pokud je přijímána ve velkém množství), viz bod 4.5.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stavy se zvýšeným rizikem vzniku gastrointestinální perforace

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy vzniku gastrointestinální (GI) perforace, včetně fatálních případů při užívání naloxegolu pacienti se zvýšeným rizikem vzniku GI perforace. Naloxegol se nesmí podávat pacientům se známou nebo suspektní obstrukcí GI traktu, pacientům se zvýšeným rizikem rekurentní obstrukce ani pacientům s nádorovým onemocněním, u kterých existuje zvýšené riziko perforace gastrointestinálního traktu (viz bod 4.3).

U pacientů, jejichž onemocnění může vést k porušení integrity stěny GI traktu (např. závažná vředová choroba, Crohnova choroba, aktivní nebo rekurentní divertikulitida, infiltrativní malignity GI traktu nebo peritoneální metastázy), se má při užívání naloxegolu postupovat opatrně. Je třeba zvážit poměr celkového prospěchu a rizika pro konkrétního pacienta. Dojde-li k rozvoji neobvykle silné nebo přetrvávající bolesti břicha, pacienti musí ukončit terapii naloxegolem a neprodleně upozornit svého lékaře.

Klinicky významné porušení hematoencefalické bariéry

Naloxegol je periferně působící antagonistu μ -opioidních receptorů s omezeným přestupem do centrálního nervového systému (CNS). Pro minimalizaci přestupu naloxegolu do CNS je důležitá integrita hematoencefalické bariéry.

Pacienti s klinicky významným porušením hematoencefalické bariéry (např. primární mozkové malignity, metastázy do CNS nebo jiné zánětlivé stavy, aktivní roztroušená skleróza, pokročilá Alzheimerova choroba atd.) nebyli zahrnuti do klinických studií a může u nich hrozit riziko přestupu naloxegolu do CNS. Naloxegol má být těmto pacientům předepisován s opatrností, s ohledem na individuální poměr prospěchu a rizika. Dále u těchto pacientů mají být sledovány možné účinky na CNS, jako jsou příznaky syndromu z odnětí opioidů a/nebo zvrát analgetického účinku.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě zvrát analgetického účinku nebo při rozvoji syndromu z odnětí opioidů ukončili užívání přípravku Moventig a kontaktovali svého lékaře.

Současné užívání methadonu

U pacientů užívajících methadon k primární terapii bolestivého stavu byla v klinických studiích pozorována vyšší frekvence výskytu GI nežádoucích účinků (jako je bolest břicha a průjem) než u pacientů, kteří methadon neužívali.

V několika případech byly u pacientů užívajících methadon pro bolestivý stav po užití naloxegolu 25 mg pozorovány příznaky syndromu z odnětí opioidů.

Pacienti, kteří užívají methadon k léčbě návyku na opioidy, nebyli zařazeni v klinickém programu vývoje naloxegolu a použití u těchto pacientů je nutno zvažovat s opatrností.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

V klinických studiích s dávkou 25 mg byly pozorovány případy silné bolesti břicha a průjmu objevující se typicky krátce po začátku terapie.

U pacientů užívajících dávku 25 mg byla oproti pacientům užívajícím placebo vyšší incidence ukončení léčby z důvodu průjmu (0,7 % u pacientů užívajících placebo vs 3,1 % u pacientů užívajících naloxegol 25 mg) a bolesti břicha (0,2 % vs 2,9 %). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili těžké, přetrvávající nebo zhoršující se příznaky svému lékaři.

U pacientů, u nichž se vyskytly závažné GI nežádoucí účinky, má být zváženo snížení dávky na 12,5 mg v závislosti na odpovědi a snášenlivosti přípravku jednotlivými pacienty.

Syndrom z odnětí opioidů

V klinickém programu (DSM-5) s naloxegolem byly hlášeny případy syndromu z odnětí opioidů.

Syndrom z odnětí opioidů je souborem tří nebo více následujících známek nebo příznaků: dysforická nálada, nauzea, zvracení, svalové křeče, lakrimace nebo rinorea, dilatace zornice, piloerekce, pocení, průjem, zívání, horečka nebo insomnie. Syndrom z odnětí opioidů se typicky vyvíjí v průběhu několika minut až několika dnů po podání antagonisty opioidů.

Pokud existuje podezření na syndrom z odnětí opioidů, pacient má ukončit léčbu přípravkem Moventig a kontaktovat svého lékaře.

Pacienti s kardiovaskulárními problémy

Do intervenčních klinických studií s naloxegolem nebyli zařazeni pacienti s anamnézou infarktu myokardu v posledních 6 měsících, symptomatickým městnavým srdečním selháním, zjevným kardiovaskulárním onemocněním ani pacienti s QT intervalem ≥ 500 ms (viz bod 5.1). U těchto pacientů se musí přípravek Moventig používat opatrně.

Studie QTc provedená s naloxegolem u zdravých dobrovolníků nenaznačuje jakékoli prodloužení QT intervalu (viz bod 5.1).

Induktory CYP3A4

Nedoporučuje se podávat naloxegol pacientům, kteří užívají silné induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, rifampin, třezalka tečkovaná) (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Informace o souběžném podávání CYP3A4 inhibitorů viz body 4.2, 4.3 a 4.5.

Porucha funkce ledvin

Počáteční dávka pro pacienty se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí je 12,5 mg. Při výskytu nežádoucích účinků ovlivňujících snášenlivost má být užívání naloxegolu ukončeno. Dávka může být zvýšena na 25 mg, pokud je dávka 12,5 mg pacientem dobře tolerována (viz body 4.2 a 5.2).

Těžká porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl naloxegol studován. Použití naloxegolu u těchto pacientů se nedoporučuje.

Moventig obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 12,5mg / 25mg tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s inhibitory a induktory CYP3A4

Interakce se silnými inhibitory CYP3A4

V otevřené nerandomizované zkřížené studii s fixními sekvencemi 3 period a 3 léčebných ramen hodnotící účinek opakovaných dávek ketokonazolu na farmakokinetiku jednorázové dávky naloxegolu, vedlo souběžné podávání ketokonazolu a naloxegolu k 12,9násobnému (90% IS: 11,3-14,6) zvýšení AUC naloxegolu a 9,6násobnému zvýšení C_{max} naloxegolu (90% IS: 8,1-11,3) ve srovnání s podáním samotného naloxegolu. Z tohoto důvodu je souběžné podání se silnými inhibitory CYP3A4 kontraindikováno (viz bod 4.3).

Grapefruitová šťáva je klasifikována jako silný inhibitor CYP3A4, pokud je konzumována ve velkém množství. Nejsou dostupné údaje o souběžném užití naloxegolu s grapefruitovou šťávou. Souběžná

konzumace grapefruitové šťávy při užívání naloxegolu má být obecně vyloučena a její konzumace může být zvážena pouze po konzultaci se zdravotnickým pracovníkem (viz bod 4.3).

Interakce se středně silnými inhibitory CYP3A4

V otevřené nerandomizované zkřížené studii s fixními sekvencemi 3 period a 3 léčebných ramen hodnotící účinek opakovaných dávek diltiazemu na farmakokinetiku jednorázové dávky naloxegolu, vedlo souběžné podávání diltiazemu a naloxegolu k 3,4násobnému (90% IS: 3,2-3,7) zvýšení AUC naloxegolu a 2,9násobnému zvýšení C_{max} naloxegolu (90% IS: 2,6-3,1) ve srovnání s podáním samotného naloxegolu.

Z tohoto důvodu se doporučuje úprava dávkování naloxegolu, pokud je souběžně podáván s diltiazemem nebo jinými středně silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.2). Počáteční dávka pro pacienty, kteří užívají středně silné inhibitory CYP3A4, je 12,5 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 25 mg, pokud je dávka 12,5 mg pacientem dobře tolerována (viz bod 4.2).

U pacientů, kteří užívají slabé inhibitory CYP3A4, není nutná úprava dávkování.

Interakce se silnými induktory CYP3A4

V otevřené nerandomizované zkřížené studii s fixními sekvencemi 3 period a 3 léčebných ramen hodnotící účinek opakovaných dávek rifampinu na farmakokinetiku jednorázové dávky naloxegolu, vedlo souběžné podávání rifampinu a naloxegolu k 89% (90% IS: 88 %-90 %) snížení AUC naloxegolu a 76% snížení C_{max} naloxegolu (90% IS: 69 %-80 %) ve srovnání s podáním samotného naloxegolu. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat přípravek Moventig pacientům, kteří užívají silné induktory CYP3A4 (viz bod 4.4).

Interakce s inhibitory P-gp

Ve dvojité zaslepené randomizované jednocentrové zkřížené studii sestávající ze dvou částí byl hodnocen vliv chinidinu na farmakokinetiku naloxegolu a vliv souběžného podávání naloxegolu a chinidinu na míru indukovanou morfinem u zdravých dobrovolníků. Souběžné podávání P-gp inhibitoru chinidinu vedlo k 1,4násobnému zvýšení AUC (90% IS: 1,3-1,5) a 2,4násobnému zvýšení C_{max} (90% IS: 2,2-2,8) naloxegolu ve srovnání s podáním samotného naloxegolu. Souběžné podávání naloxegolu a chinidinu neantagonizuje morfinem navozenou míru, což předpokládá, že inhibice P-gp zásadně nemění schopnost naloxegolu přestupovat v terapeutických dávkách přes hematoencefalickou bariéru.

Vzhledem k tomu, že vliv P-gp inhibitorů na farmakokinetiku naloxegolu byl ve srovnání s vlivem inhibitorů CYP3A4 malý, má být doporučení pro dávkování přípravku Moventig, pokud je podáván souběžně s přípravky vyvolávající inhibici P-gp i CYP3A4 založeno na síle inhibitoru CYP3A4 - silný, středně silný nebo slabý (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Interakce s jinými opioidními antagonisty

Naloxegol se nemá používat s jiným opioidním antagonistou (např. naltrexonem, naloxonem) z důvodu potenciálu pro aditivní antagonistický účinek na opioidní receptory a zvýšeného rizika rozvoje syndromu z odnětí opioidů.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Informace o užívání naloxegolu těhotnými ženami jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v případech, kdy byla systémová expozice několikanásobně vyšší než hladina terapeutické expozice (viz bod 5.3).

Existuje teoretická možnost vzniku syndromu z odnětí opioidů u plodu matky, která užívá antagonistu opioidních receptorů a současně je léčena opioidem. Z tohoto důvodu se užívání naloxegolu během těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda je naloxegol vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupná toxikologická data prokázala vylučování naloxegolu do mateřského mléka u laboratorních potkanů (viz bod 5.3).

Při užívání terapeutické dávky dochází u většiny opioidů (např. morfin, meperidin, methadon) k minimálnímu vylučování do mateřského mléka. Existuje teoretická možnost, že by naloxegol mohl způsobit syndrom z odnětí opioidů u kojeného dítěte, pokud kojící matka užívá agonistu opioidních receptorů. Z toho důvodu se užívání naloxegolu kojícími matkami nedoporučuje.

Fertilita

Vliv naloxegolu na fertilitu u lidí nebyl testován. U samců a samic laboratorních potkanů na perorálních dávkách naloxegolu až 1000 mg/kg denně (více než 1000krát vyšší dávka, než je terapeutická expozice (AUC) u člověka při doporučeném dávkování 25 mg/den) nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Moventig nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Ve sdružených údajích z klinických studií byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky naloxegolu ($\geq 5\%$): bolest břicha, průjem, nauzea, bolest hlavy a flatulence. Většina gastrointestinálních nežádoucích účinků byla mírných až středně závažných, objevila se na počátku léčby a s postupující léčbou ustoupila. Často byly hlášeny spolu s diskomfortem v důsledku křečí.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence a podle tříd orgánových systémů. Skupiny frekvencí jsou definovány podle následujících ustanovení: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>		Nazofaryngitida			
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Hypersenzitivita
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy	Syndrom z odnětí opioidů		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Bolest břicha ^a , průjem	Flatulence, nauzea, zvracení			Perforace gastrointestinálního traktu (viz bod 4.4)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		Hyperhidróza			

Poznámka: Výběr nežádoucích účinků a jejich frekvence při dávce 25 mg

^aOdpovídá preferovaným termínům podle MedDRA: „bolest břicha“, „bolest horního poloviny břicha“, „bolest dolní poloviny břicha“ a „gastrointestinální bolest“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z odnětí opioidů

Naloxegol v terapeutických dávkách minimálně přestupuje přes hematoencefalickou bariéru.

U některých pacientů však byly hlášeny příznaky, které se podobají syndromu centrálního odnětí opioidů. Většina těchto hlášení byla pozorována krátce po zahájení léčby léčivým přípravkem a byla mírné až střední intenzity.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly zdravým dobrovolníkům podávány dávky až 1000 mg naloxegolu. Možný účinek na CNS (zvrát opioidy indukované miózy měřené pupilometrií) byl pozorován u jednoho dobrovolníka ve skupině užívající 250 mg a u jednoho dobrovolníka ve skupině užívající 1000 mg. V klinické studii s pacienty trpícími OIC byla denní dávka 50 mg spojena se zvýšeným výskytem nesnesitelných gastrointestinálních účinků (zejména s bolestí břicha).

Není známo žádné antidotum naloxegolu a v klinické studii s pacienty s renálním selháním bylo zjištěno, že dialýza není jako způsob eliminace účinná.

Pokud pacient na terapii opioidy užije nadměrnou dávku naloxegolu, má být pečlivě sledován pro případ, že by se u něj rozvinuly příznaky syndromu z odnětí opioidů nebo zvrát centrálního analgetického účinku. V případech potvrzeného nebo suspektního předávkování naloxegolem má být zahájena symptomatická léčba a monitorování životních funkcí.

Pediatrická populace

Použití naloxegolu u pediatrické populace nebylo studováno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva proti zácpě, periferní antagonisté opioidních receptorů, ATC kód: A06AH03

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Naloxegol je pegylovaným derivátem antagonisty μ -opioidního receptoru naloxonu. Pegylace snižuje pasivní prostupnost naloxegolu a také se díky ní sloučenina stává substrátem pro P-glykoproteinový transportér. Díky nižší prostupnosti a zvýšenému efluxu naloxegolu přes hematoencefalickou bariéru, který je způsoben vlastnostmi substrátu pro P-gp, je penetrace naloxegolu do CNS minimální.

V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že naloxegol je úplným neutrálním antagonistou μ -opioidního receptoru. Vazbou na μ -opioidní receptory v gastrointestinálním (GI) traktu působí naloxegol na příčiny způsobující OIC (např. snížená motilita GIT, hypertonicita a zvýšená absorpce tekutin způsobené dlouhodobou léčbou opioidy).

Díky tomu snižuje naloxegol, jakožto periferně působící antagonistu μ -opioidních receptorů v GI traktu, obštipační účinky opioidů bez ovlivnění jejich analgetického účinku na centrální nervový systém.

Elektrofyzologie srdce

V podrobné QT/QTc studii podle definice v doporučení ICH E14 nebyly pozorovány klinicky významné změny intervalů HR, RR, QT, PR ani QRS nebo morfologie vlny T. V této studii nebyly dále identifikovány žádné bezpečnostní problémy nebo problémy se snášenlivostí až do nejvyšší podávané dávky (150 mg). Podle doporučení ICH E14 je tato podrobná QT/QTc studie považována za definitivně negativní.

Klinická účinnost a bezpečnost

OIC u pacientů s nenádorovou bolestí

Účinnost a bezpečnost naloxegolu byly stanoveny u pacientů trpících OIC a nenádorovou bolestí ve dvou opakovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích (Kodiac 4 a Kodiac 5). Do studií byli zařazeni pacienti, kteří užívali opioidy perorálně v dávce minimálně 30 jednotek ekvivalentu morfinu v miligramech (mme) denně nejméně 4 týdny před zařazením do studie a udávali výskyt OIC.

OIC byla potvrzena během dvoutýdenního vstupního období a byla definována jako v průměru méně než 3 spontánní vyprázdnění (SBM) za týden s příznaky zácpy spojenými alespoň s 25% vyprázdněním. Pacientům bylo zakázáno užívat jiná laxativa než nouzové laxativum bisacodyl, pokud u nich nedošlo k vyprázdnění během posledních 72 hodin. SBM bylo definováno jako vyprázdnění bez užití nouzového laxativa během posledních 24 hodin.

Pacienti s průměrným hodnocením bolesti 7 a více na číselné hodnotící škále (NRS) nebyli do studií zařazeni z důvodu rizika zkrácení hodnocení účinnosti v důsledku nekontrolované bolesti. Pacienti, jejichž QTcF interval byl při screeningu delší než 500 ms, během 6 měsíců před randomizací prodělali infarkt myokardu, trpěli symptomatickým městnavým srdečním selháním nebo jinou kardiovaskulární chorobou, byli z těchto klinických studií vyřazeni.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou jaterní insuficiencí (Child-Pugh třída B nebo C) byli z klinických studií fáze III (Kodiac 4 a 5) vyřazeni. Z toho důvodu nebyl naloxegol studován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater trpících OIC.

Obě klinické studie byly navrženy a stratifikovány tak, že nejméně 50 % pacientů randomizovaných do jednotlivých léčebných ramen splňovalo základní kritéria pro zařazení do kategorie pacientů s nedostatečnou odpovědí na laxativa (LIR).

Definice pacienta s nedostatečnou odpovědí na laxativa

Aby mohli být pacienti zařazeni do kategorie LIR, museli během dvou týdnů předcházejících první návštěvě v rámci studie udat příznaky OIC o minimálně střední intenzitě, které přetrvávaly i při užívání přípravku alespoň z jedné třídy laxativ po dobu nejméně 4 dnů během období před začátkem studie.

Účinnost

Odpověď v průběhu 12 týdnů ve skupině LIR

Účinnost a trvání účinku přípravku byly hodnoceny v primárním cílovém ukazateli, kterým byla odpověď na 12týdenní léčbu naloxegolem definovaná jako ≥ 3 SBM za týden a změna oproti výchozímu stavu o ≥ 1 SBM za týden po dobu nejméně 9 z 12 studijních týdnů, z toho po dobu 3 z posledních 4 týdnů. Prvním ze tří proti multiplicitě chráněných sekundárních cílových ukazatelů byla odezva na léčbu v podskupině pacientů z kategorie LIR během 12 týdnů.

V odezvě na léčbu u podskupiny pacientů z kategorie LIR byl při užívání dávky 25 mg statisticky významný rozdíl oproti placebu ve studii Kodiac 4 ($p = 0,002$) i Kodiac 5 ($p = 0,014$). Za podmínky

testování multiplicity byl v podskupině pacientů z kategorie LIR užívajících dávku 12,5 mg statisticky významný rozdíl oproti placebo ve studii Kodiak 4 ($p = 0,028$), avšak ne ve studii Kodiak 5 ($p = 0,074$). Ve studii Kodiak 4 byly odezvy na léčbu placebem, dávkou 12,5 mg a dávkou 25 mg u podskupiny pacientů z kategorie LIR 28,8 %, 42,6 % a 48,7 %, zatímco ve studii Kodiak 5 byly odpovídající odezvy na léčbu 31,4 %, 42,4 % a 46,8 %. Podle sdružených údajů získaných ze studií Kodiak 4 a Kodiak 5 byla u podskupiny pacientů z kategorie LIR odezva na léčbu placebem 30,1 %, na léčbu dávkou 12,5 mg 42,5 % a na léčbu dávkou 25 mg 47,7 %. Relativní riziko (95% CI) pro účinnost léčby oproti placebo bylo 1,410 (1,106; 1,797), resp. 1,584 (1,253; 2,001) pro skupiny léčené dávkami 12,5 mg, resp. 25 mg.

Odpověď na 12týdenní léčbu u pacientů s neadekvátní odpovědí na nejméně 2 třídy laxativ

Odpověď na podávání naloxegolu v průběhu 12 týdnů byla testována v podskupině pacientů s neadekvátní odpovědí na nejméně 2 třídy laxativ, což odpovídá přibližně 20 % randomizovaných pacientů. Ve sdružené analýze studií Kodiak 4 a Kodiak 5 (90, 88, resp. 99 pacientů ve skupině na placebo, 12,5 mg, resp. 25 mg) byla v této populaci pozorována vyšší četnost odpovědi na dávku 25 mg ve srovnání s placebem ($p = 0,040$). Četnost odpovědi v této populaci byla u placeba 30,0 %, u 12,5 mg 44,3 % a u 25 mg 44,4 %.

Doba do prvního spontánního vyprázdnění

Doba do prvního SBM po užití první dávky byla v podskupině pacientů z kategorie LIR kratší při užívání dávky 25 mg ve srovnání s placebem jak ve studii Kodiak 4 ($p < 0,001$), tak ve studii Kodiak 5 ($p = 0,002$). Po užití dávky 12,5 mg podskupinou pacientů z kategorie LIR také došlo ke zkrácení doby do prvního SBM po užití dávky ve srovnání s placebem jak ve studii Kodiak 4 ($p = 0,002$), tak ve studii Kodiak 5 ($p < 0,001$). Ve studii Kodiak 4 byl medián doby do prvního SBM po užití dávky 43,4 hodin pro placebo, 20,6 hodin pro dávku 12,5 mg, resp. 5,4 hodin pro dávku 25 mg. Ve studii Kodiak 5 byly odpovídající doby do prvního SBM po užití dávky 38,2 hodin, 12,8 hodin, resp. 18,1 hodin.

Průměrný počet dnů za týden s alespoň jedním vyprázdněním (SBM)

Ve studiích Kodiak 4 a Kodiak 5 došlo u podskupiny pacientů z kategorie LIR užívajících dávku 25 mg ke zvýšení průměrného počtu dní v týdnu, ve kterých byl přítomen alespoň jeden SBM ($p < 0,001$ v obou studiích). K nárůstu došlo i při užívání dávky 12,5 mg ($p = 0,006$ v obou studiích).

Zlepšení příznaků OIC

V podskupině pacientů z kategorie LIR užívajících dávku 25 mg došlo ke zlepšení bolesti konečníku v důsledku obtížného vyprazdňování (Kodiak 4 $p = 0,043$; Kodiak 5 $p < 0,001$). Ve studii Kodiak 5 došlo ke zlepšení konzistence stolice měřené Bristolskou škálou typů stolice v podskupině pacientů z kategorie LIR ve srovnání s placebem ($p < 0,001$), nikoli však ve studii Kodiak 4 ($p = 0,156$). V obou studiích došlo v podskupině pacientů z kategorie LIR užívajících dávku 25 mg ke zvýšení průměrného počtu dní v týdnu, ve kterých bylo přítomno alespoň 1 úplné spontánní vyprázdnění (CSBM) ve srovnání s placebem (Kodiak 4 $p = 0,002$, Kodiak 5 $p < 0,001$).

Cílový parametr definující „respondéra“

Definice „respondéra“ zahrnovala splnění kritérií pro odezvu na léčbu během 12 týdnů a současné zlepšení dříve specifikovaných příznaků OIC bez zhoršení příznaků. V podskupině pacientů z kategorie LIR zvýšila dávka 25 mg četnost odezvy na léčbu ve srovnání s placebem v obou studiích (ve studii Kodiak 4 $p = 0,001$, ve studii Kodiak 5 $p = 0,005$). Ve studii Kodiak 4 byla četnost odezvy na podávání placeba 24,6 %, na léčbu dávkou 12,5 mg 36,5 % a na léčbu dávkou 25 mg 45,3 %. Četnosti odezvy na léčbu ve studii Kodiak 5 byly 25,6 %, 33,6 % a 42,7 %.

Dotazník pacienta pro hodnocení příznaků zácpy (PAC-SYM)

Podávání naloxegolu v dávce 25 mg po dobu 12 týdnů podskupině pacientů z kategorie LIR vedlo v obou studiích ve srovnání s placebem k významnému zlepšení (změně oproti původnímu stavu) celkového hodnocení příznaků zácpy pacientem (PAC-SYM) (ve studii Kodiak 4 $p = 0,023$, ve studii Kodiak 5 $p = 0,002$). Podávání dávky 12,5 mg podskupině pacientů z kategorie LIR vedlo ve srovnání s placebem v obou studiích také k významnému zlepšení skóre PAC-SYM ve 12. týdnu ($p = 0,020$, resp. $P = 0,001$). Podávání naloxegolu v dávce 25 mg vedlo ve srovnání s placebem v obou studiích

také k významnému zlepšení (změně oproti původnímu stavu) skóre PAC-SYM hodnocenému ve 12. týdnu, konkrétně pak části věnované rektálním příznakům (ve studii Kodiac 4 $p = 0,004$ a ve studii Kodiac 5 $p < 0,001$) a části věnované stolici ve studii Kodiac 4 ($p = 0,031$) a Kodiac 5 ($p < 0,001$). Ani v jedné ze studií neměl přípravek významný vliv na abdominální příznaky (ve studii Kodiac 4 $p = 0,256$ a ve studii Kodiac 5 $p = 0,916$).

Potenciál pro interferenci s analgezií vyvolanou opioidy

Mezi skupinami užívajícími naloxegol v dávce 12,5 mg, naloxegol v dávce 25 mg a placebo nebyly během 12týdenní studie pozorovány klinicky významné změny skóre hodnotícího průměrnou intenzitu bolesti, denní dávku opioidů a syndrom z odnětí opioidů.

Ve 12týdenních klinických studiích (Kodiac 4 a 5) byla frekvence nežádoucích účinků u naloxegolu 25 mg 4,3 % vs 2,0 % u placebo a frekvence nežádoucích účinků bolesti končetin byla u naloxegolu 25 mg 2,2 % vs 0,7 % u placebo. V dlouhodobé studii bezpečnosti (Kodiac 8) byla frekvence hlášení nežádoucích účinků bolesti zad u naloxegolu 25 mg 8,9 % vs 8,8 % při běžné péči. Frekvence hlášení bolesti končetin u naloxegolu 25 mg byla 3,5 % vs 3,3 % při běžné péči.

Bezpečnost a snášenlivost přípravku během prodlouženého 12týdenního období

Studie bezpečnosti Kodiac 7 byla 12týdenním prodloužením studie Kodiac 4 umožňující pokračovat ve stejné zaslepené léčbě dalších 12 týdnů (placebo, naloxegol 12,5 mg nebo 25 mg denně). Primárním cílem bylo srovnání bezpečnosti a snášenlivosti přípravku mezi třemi léčebnými skupinami během dalších 12 týdnů (nad rámec pozorování ve studii Kodiac 4) pomocí deskriptivní statistiky. V této studii bylo užívání naloxegolu v dávce 12,5 mg a 25 mg k léčbě pacientů s nenádorovou bolestí trpících OIC ve srovnání s placebem všeobecně bezpečné a dobře tolerované.

Ve všech léčebných skupinách včetně placebo přetrvávalo u pacientů ve studii Kodiac 7 zlepšení parametrů skóre PAC-SYM pozorované již ve studii Kodiac 4.

Dlouhodobá bezpečnost a snášenlivost přípravku

Studie Kodiac 8 byla studie fáze III, 52týdenní multicentrická otevřená randomizovaná v paralelních skupinách probíhající studie bezpečnosti a snášenlivosti naloxegolu ve srovnání s běžnou léčbou OIC u pacientů s nenádorovou bolestí. Primárním cílem studie bylo zhodnocení dlouhodobé bezpečnosti a snášenlivosti naloxegolu 25 mg a jeho srovnání s běžnou léčbou pomocí deskriptivní statistiky.

Vhodní pacienti byli randomizováni k léčbě naloxegolem 25 mg denně (qd) nebo běžnými přípravky k léčbě OIC po dobu 52 týdnů v poměru 2:1. Pacienti zařazení do skupiny podstupující běžnou léčbu byli léčeni některým z režimů k léčbě OIC laxativy s výjimkou periferních antagonistů μ -opioidních receptorů určené řešitelem na podkladě nejlepšího klinického úsudku.

Z celkového počtu 844 randomizovaných pacientů dokončilo studii 61,1 % (dokončení studie je definováno jako absolvování kontroly s odstupem 2 týdnů po 52týdenním léčebném období). V této studii bylo celkem 393, resp. 317 pacientů vystaveno působení naloxegolu 25 mg po dobu minimálně 6, resp. 12 měsíců, čímž byly splněny stanovené expoziční požadavky.

Dlouhodobá expozice naloxegolu 25 mg po dobu až 52 týdnů byla při léčbě OIC pacientů s nenádorovou bolestí všeobecně bezpečná a byla dobře tolerována. Během 52týdenního léčebného období nebyly pozorovány žádné významné neočekávané rozdíly v bezpečnosti a snášenlivosti mezi léčebnou skupinou užívající naloxegol 25 mg a léčebnou skupinou užívající běžnou léčbu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Moventig u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě zácpy vyvolané opioidy (informace o použití v pediatrii viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je naloxegol rychle absorbován a maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) je dosaženo za méně než 2 hodiny. U většiny pacientů byla pozorována sekundární maximální plazmatická koncentrace naloxegolu přibližně 0,4 až 3 hodiny po prvním maximu. Vysvětlením by mohl být enterohepatální oběh, neboť u laboratorních potkanů byla pozorována značná biliární exkrece.

Vliv potravy: Požití velmi tučného jídla zvýšilo míru a rychlost absorpce naloxegolu. $C_{\max}$ a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) vzrostly přibližně o 30 %, resp. o 45 %.

Naloxegol podaný perorálně nebo přes nasogastrickou (NG) sondu do žaludku ve formě rozdrcené tablety smísené s vodou je bioekvivalentní intaktní tabletě s mediánem $t_{\max}$ 0,75; resp. 1,50 hodin (rozmezí 0,23 až 5,02 hodin) pro rozdrcenou tabletu podanou perorálně, resp. rozdrcenou tabletu podanou přes nasogastrickou sondu.

Distribuce

Střední zdánlivý distribuční objem se u zdravých dobrovolníků během terminální fáze (Vz/F) pohyboval od 968 do 2140 l napříč studiemi a skupinami s různým dávkováním. Z výsledků studie QWBA (kvantitativní celotělová autoradiografie) u laboratorních potkanů a z absence antagonismu opiátového účinku u člověka při dávkách naloxegolu nižších než 250 mg vyplývá, že dochází pouze k minimální distribuci naloxegolu do CNS.

Množství naloxegolu vázaného na plazmatické proteiny bylo u člověka nízké a množství volné frakce se pohybovalo od 80 % do 100 %.

Biotransformace

Ve studii hmotnostní bilance u člověka bylo v plazmě, moči a stolici detekováno 6 metabolitů. Tyto metabolity představovaly více než 32 % podané dávky a byly tvořeny N-dealkylací, O-demethylací, oxidací a částečnou ztrátou řetězce PEG. Žádný z metabolitů nebyl přítomen v množství > 10 % plazmatické koncentrace mateřské látky nebo mateřské látky a metabolitů celkem.

Eliminace

Po perorálním podání radioaktivně značeného naloxegolu bylo 68 % z celkové podané dávky vyloučeno stolicí a 16 % močí. Méně než 6 % celkové podané dávky bylo vyloučeno do moči jako naloxegol. Z toho vyplývá, že renální exkrece je minoritní cestou vylučování naloxegolu.

V klinických farmakologických studiích bylo zjištěno, že plazmatický poločas naloxegolu se v rozmezí terapeutických dávek pohybuje od 6 do 11 hodin.

Linearita/nelinearita

Se stoupající dávkou se maximální plazmatická koncentrace a AUC zvyšují proporcionálně nebo přibližně proporcionálně v závislosti na dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví

Věk má malý vliv na farmakokinetiku naloxegolu (přibližně 0,7% nárůst AUC s každým přibývajícím rokem věku). U starších pacientů se nedoporučuje žádná úprava dávkování. V klinických studiích fáze III byli zastoupeni pacienti nad 65 let věku.

V klinických studiích s naloxegolem nebyl zastoupen dostatečný počet pacientů od 75 let výše, aby mohlo být určeno, zda odpovídají na léčbu odlišně od mladších pacientů. Vzhledem k mechanismu účinku léčivé látky však neexistují žádné teoretické důvody pro úpravu dávkování u této věkové skupiny.

Doporučené dávkování u pacientů se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí viz bod 4.2.

Pohlaví neovlivňuje farmakokinetiku naloxegolu.

Rasa

Rasová příslušnost má malý vliv na farmakokinetiku naloxegolu (přibližně 20% pokles AUC naloxegolu při srovnání ostatních skupin s bílou rasou) a úprava dávkování proto není nutná.

Tělesná hmotnost

Bylo zjištěno, že expozice naloxegolu stoupá se stoupající tělesnou hmotností. Rozdíly v expozici však nebyly považovány za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že renální clearance je minoritní cestou eliminace, měla porucha funkce ledvin bez ohledu na její závažnost (např. středně těžké, těžké a konečné stádium renálního selhání) u většiny pacientů jen minimální vliv na farmakokinetiku naloxegolu. U 2 z 8 pacientů (jak ve skupině středně těžké, tak ve skupině těžké poruchy funkce ledvin, nikoli však ve skupině konečného stádia renálního selhání) však bylo pozorováno až 10násobné zvýšení expozice naloxegolu. U těchto pacientů může poškození ledvin nepříznivě ovlivnit ostatní cesty eliminace (metabolismus léčiva v játrech/střevě atd.) vedoucí k vyšší expozici.

Počáteční dávka pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou renální insuficiencí je 12,5 mg. Pokud dojde k rozvoji nežádoucích účinků ovlivňujících snášenlivost, má být léčba naloxegolem ukončena. Dávka může být zvýšena na 25 mg, pokud je dávka 12,5 mg pacientem dobře tolerována (viz bod 4.2).

Expozice naloxegolu u pacientů v konečném stádiu renálního selhání (ESRD) podstupujících hemodialýzu byla podobná jako u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) byl pozorován méně než 20% pokles AUC a 10% pokles C_{max} .

Vliv těžké poruchy funkce jater (Child-Pugh třída C) na farmakokinetiku naloxegolu nebyl hodnocen. Užití přípravku pacienty s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika naloxegolu nebyla v pediatrické populaci studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie embryofetálního vývoje byly provedeny na laboratorních potkanech a králících. Ve studii embryofetálního vývoje na laboratorních potkanech byla při podávání nejvyšší testované dávky pozorována potenciálně na léčbě závislá zvýšená incidence skeletálních vad, jako je bipartitní osifikace obratlového těla a jeden případ anorchie. Ve studii embryofetálního vývoje na králících byl při podávání nejvyšší testované dávky pozorován výskyt fetální skeletální malformace typu fúze obratlových oblouků, která mohla být způsobena léčbou. Toxicita pro matku nebyla pozorována. V samostatné studii pre- a postnatálního vývoje na laboratorních potkanech byla tělesná hmotnost samců nižší, pokud byl březím samicím podáván naloxegol ve vysokých dávkách. Všechny tyto účinky byly pozorovány pouze při podávání dávek považovaných za dostatečně převyšující maximální expozice u člověka, a tedy mající malou relevanci pro klinické použití.

Studie kancerogenity naloxegolu byly provedeny na laboratorních potkanech a myších. U samců laboratorních potkanů byl pozorován nárůst výskytu adenomu z Leydigových buněk a hyperplazie intersticiálních buněk v závislosti na dávce. Dávky byly považovány za dostatečně převyšující maximální expozice u člověka. Pozorované neoplastické změny jsou dobře známými hormonálně a centrálně zprostředkovanými účinky u laboratorních potkanů, které nejsou relevantní pro člověka.

Ve studiích na laboratorních potkanech v období sání bylo zjištěno, že je naloxegol vylučován do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mannitol (E421)
mikrokrytalická celulóza (E460)
sodná sůl kroskarmelózy (E468)
magnesium-stearát (E470b)
propyl-gallát (E310)

Potahová vrstva tablety

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
červený oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr.

12,5 mg potahované tablety

Balení obsahující 30 a 90 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Balení obsahující 30 x 1 a 90 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

25 mg potahované tablety

Balení obsahující 10, 30 a 90 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Balení obsahující 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Směs lze též podat přes nasogastrickou (NG) sondu (CH8 nebo větší); v takovém případě lze tabletu rozdrtit na prášek a rozmíchat ve sklenici naplněné vodou (120 ml). Po podání směsi nasogastrickou (NG) sondou je důležité sondu propláchnout vodou.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. prosince 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 23. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Moventig 12,5 mg potahované tablety
naloxegolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje naloxegolum 12,5 mg (jako naloxegoli oxalas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaná tableta
90 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/962/001 30 potahovaných tablet
EU/1/14/962/002 90 potahovaných tablet
EU/1/14/962/008 30 x 1 potahovaná tableta (jednodávkový blistr)
EU/1/14/962/003 90 x 1 potahovaná tableta (jednodávkový blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

moventig 12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Moventig 25 mg potahované tablety
naloxegolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje naloxegolum 25 mg (jako naloxegoli oxalas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
30 x 1 potahovaná tableta
90 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/962/004 10 potahovaných tablet
EU/1/14/962/005 30 potahovaných tablet
EU/1/14/962/006 90 potahovaných tablet
EU/1/14/962/009 10 x 1 potahovaná tableta (jednodávkový blistr)
EU/1/14/962/010 30 x 1 potahovaná tableta (jednodávkový blistr)
EU/1/14/962/007 90 x 1 potahovaná tableta (jednodávkový blistr)
EU/1/14/962/011 100 x 1 potahovaná tableta (jednodávkový blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

moventig 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**Perforovaný jednodávkový blistr****Neperforovaný blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Moventig 12,5 mg tablety
naloxegolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**Perforovaný jednodávkový blistr****Neperforovaný blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Moventig 25 mg tablety
naloxegolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Moventig 12,5 mg potahované tablety

Moventig 25 mg potahované tablety

naloxegolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Moventig a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Moventig užívat
3. Jak se přípravek Moventig užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Moventig uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Moventig a k čemu se používá

Moventig obsahuje léčivou látku naloxegol. Léčivý přípravek se používá u dospělých k léčbě zácpy způsobené pravidelným užíváním léků proti bolesti zvaných opioidy (např. morfin, oxykodon, fentanyl, tramadol, kodein). Užívá se v případech, kdy užívání projímadel k léčbě zácpy nebylo dostatečně účinné.

Zácpa způsobená opioidy může vést k příznakům, jako jsou:

- bolest břicha
- bolest v oblasti konečníku způsobená zvýšeným úsilím při vyprazdňování (pro vytlačení stolice z konečníku je nutné zatlačit velmi silně, což může způsobit bolest v oblasti řitního svěrače při tlačení)
- tvrdá stolice (stolice tvrdá „jako kámen“)
- neúplné vyprázdnění konečníku (po vyprázdnění přetrvává pocit nucení na stolic)

U pacientů, kteří užívali opioidy a měli zácpu a kteří užívali alespoň jedno projímadlo a nedošlo k úplnému odstranění zácpy, zvýšil Moventig v klinických studiích počet vyprázdnění konečníku a zlepšil příznaky zácpy způsobené opioidy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Moventig užívat

Neužívejte přípravek Moventig:

- jestliže jste alergický(á) na naloxegol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jsou, nebo mohou být, Vaše střeva neprůchodná (střevní obstrukce) nebo pokud jste byl(a) varován(a), že by u Vás mohlo k neprůchodnosti střev dojít.
- pokud trpíte rakovinou střeva nebo pobřišnice, pokročilou nebo vracející se rakovinou vaječníků nebo pokud užíváte léky k léčbě rakoviny zvané „inhibitory VEGF“ (např. bevacizumab).

- pokud užíváte některé jiné léky, jako např. ketokonazol nebo itraconazol (k léčbě plísňových infekcí), klarithromycin nebo telithromycin (antibiotika) nebo ritonavir, indinavir nebo sachinavir (k léčbě infekce HIV).

Pokud se na Vás vztahuje některý z bodů uvedených výše, přípravek Moventig neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Moventig užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Moventig se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- pokud máte žaludeční vředy, Crohnovu chorobu (zánětlivé onemocnění střeva), divertikulitidu (jiné zánětlivé onemocnění střeva), rakovinu střeva nebo pobřišnice nebo jakékoli jiné potíže, při kterých by mohlo dojít k poškození střevní stěny.
- pokud v současné době trpíte neobvykle silnou, přetrvávající nebo zhoršující se bolestí břicha.
- pokud je přirozená ochranná bariéra mezi krevními cévami a mozkovou tkání ve Vašem mozku poškozena, jako tomu je např. při nádorech mozku nebo centrálního nervového systému, nebo při onemocnění centrálního nervového systému, jako je roztroušená skleróza nebo Alzheimerova nemoc – v případě, že zaznamenáte nedostatečný účinek opioidního léčivého přípravku, který užíváte, nebo se u Vás rozvinou abstinenční příznaky, kontaktujte neprodleně svého lékaře (viz bod 4).
- pokud užíváte methadon (viz bod níže „Další léčivé přípravky a přípravek Moventig“).
- pokud jste měl(a) v posledních 6 měsících infarkt myokardu, trpíte srdečním selháním doprovázeným denní dušností nebo jinými závažnými problémy se srdcem projevujícími se denními obtížemi.
- pokud máte problémy s ledvinami – lékař Vám může poradit, abyste užíval(a) jinou dávku (viz níže „Jak se přípravek Moventig užívá“).
- pokud máte závažné onemocnění jater.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z bodů uvedených výše nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Moventig užívat.

Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou i v případě, že u Vás během užívání přípravku Moventig:

- dojde k rozvoji silné, přetrvávající nebo zhoršující se bolesti břicha. Může se jednat o příznaky poškozené střevní stěny a život ohrožující stav. Neprodleně upozorněte svého lékaře. Je možné, že bude nutné snížit dávku nebo úplně přestat přípravek Moventig užívat.
- bude nutné přerušit užívání opioidního léčivého přípravku na více než 24 hodin.
- zaznamenáte příznaky syndromu z odnětí opioidů (viz bod 4 níže). Informujte o tom lékaře, možná bude nutné ukončit léčbu přípravkem Moventig.

Děti a dospívající

Přípravek Moventig není určen pro použití u dětí a dospívajících mladších než 18 let, neboť v těchto věkových skupinách nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Moventig

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Sdělte svému lékaři také, který opioidní přípravek k léčbě bolesti užíváte a v jaké dávce.

Neužívejte přípravek Moventig v případě, že užíváte některý z následujících léků (viz bod „Neužívejte přípravek Moventig“):

- ketokonazol nebo itraconazol – k léčbě plísňových infekcí
- klarithromycin nebo telithromycin – antibiotika
- ritonavir, indinavir nebo sachinavir – k léčbě infekce HIV

Pokud se na Vás vztahuje některý z bodů uvedených výše, přípravek Moventig neužívejte.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud užíváte následující léky:

- jiné léky proti zácpě (kterékoli laxativum)
- methadon
- diltiazem nebo verapamil (k léčbě vysokému krevnímu tlaku nebo anginy pectoris). Je možné, že u Vás bude nutné snížit dávku přípravku Moventig.
- rifampin (antibiotikum), karbamazepin (k léčbě epilepsie) nebo rostlinný léčivý přípravek s třezalkou tečkovanou (k léčbě deprese). Je možné, že bude nutné přestat přípravek Moventig užívat.
- léky označované jako „opioidní antagonisté“ (např. naltrexon a naloxon), které se používají k potlačení účinků opioidů.

Pokud se na Vás vztahuje některý z bodů uvedených výše nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Moventig užívat.

Přípravek Moventig s pitím

Během užívání přípravku Moventig nemáte pít velké množství grapefruitové šťávy, protože grapefruitová šťáva může ovlivnit množství naloxegolu, které se dostane do těla.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat. Protože jsou k dispozici další údaje o používání tohoto léku u těhotných žen, používání přípravku Moventig během těhotenství se nedoporučuje.

Protože není známo, zda se tento lék vylučuje do lidského mateřského mléka, nepoužívejte přípravek Moventig v období kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Moventig ovlivňoval Vaši schopnost řídit automobil nebo používat jakékoli nástroje nebo obsluhovat stroje.

Moventig obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 12,5mg / 25mg tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Moventig užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna 25mg tableta denně.

Užívejte přípravek Moventig ráno, aby se předešlo nutkání na stolicí uprostřed noci. Přípravek Moventig užívejte nalačno nejméně 30 minut před prvním jídlem dne nebo 2 hodiny po prvním jídle.

Po zahájení léčby přípravkem Moventig nemusíte přestat užívat projímadla, pokud Vám to lékař nenařídí. Přípravek Moventig je možné používat s projímadly nebo bez nich.

Pokud je léčba bolesti opioidy ukončena, ukončete i užívání přípravku Moventig.

Lékař Vám může doporučit užívat nižší dávku 12,5 mg

- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže užíváte diltiazem nebo verapamil (k léčbě vysokého krevního tlaku nebo anginy pectoris)

Lékař Vám může zvýšit dávku na 25 mg v závislosti na tom, jaká bude Vaše odpověď na podání přípravku.

Jestliže máte potíže s polykáním tablety

Jestliže máte potíže s polykáním tablety, můžete ji rozdrtit a smísit s vodou takto:

- rozdrťte tabletu na prášek
- nasype prášek do sklenice naplněné do poloviny vodou (120 ml)
- zamíchejte a ihned vypijte
- znovu naplňte sklenici do poloviny vodou (120 ml) a obsah vypijte, aby ve sklenici nezůstaly zbytky léčivé látky

Jestliže jste užil(a) více přípravku Moventig, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Moventig, než jste měl(a), poraďte se s lékařem nebo jděte do nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Moventig

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Moventig, užijte ji hned, jakmile si vzpomenete. Pokud však do následující dávky zbývá méně než 12 hodin, zapomenutou dávku vynechejte.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Ukončete užívání tohoto přípravku a okamžitě se obraťte na svého lékaře pokud se u Vás rozvinou abstinenční příznaky z odnětí opioidů (jestliže máte kombinaci 3 a více následujících příznaků: pocit deprese, pocit na zvracení, zvracení, bolesti svalů, zvýšené slzení, rýma, rozšířené zorničky, husí kůže, nadměrné pocení, průjem, zívání, horečka, nespavost), které se obvykle vyskytují v průběhu několika dnů po zahájení léčby naloxegolem. Abstinenční příznaky z odnětí opioidů mohou postihnout až 1 ze 100 lidí.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- bolest břicha
- průjem (časté vyprazdňování tekuté stolice)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- odchod plynů
- Nauzea (pocit na zvracení)
- zvracení
- zánět nosohltanu (rýma nebo ucpaný nos)
- bolest hlavy
- zvýšené pocení

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- alergická reakce
- perforace gastrointestinálního traktu (proděravění střevní stěny)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Moventig uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Moventig obsahuje

- Léčivou látkou je naloxegolum.
 - Jedna potahovaná tableta (tableta) přípravku Moventig 12,5 mg obsahuje naloxegolum 12,5 mg jako naloxegoli oxalas.
 - Jedna potahovaná tableta (tableta) přípravku Moventig 25 mg obsahuje naloxegolum 25 mg jako naloxegoli oxalas.
- Dalšími složkami jsou:
 - jádro tablety: mannitol (E421), mikrokrytalická celulóza (E460), sodná sůl kroskarmelózy (E468) – viz bod 2 „Moventig obsahuje sodík“, magnesium-stearát (E470b), propyl-gallát (E310)
 - potahová vrstva: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Moventig vypadá a co obsahuje toto balení

Moventig 12,5 mg je fialově zbarvená oválná potahovaná tableta o rozměrech 10,5 x 5,5 mm, označená nápisem „nGL“ na jedné straně a „12.5“ na straně druhé.

Moventig 25 mg je fialově zbarvená oválná potahovaná tableta o rozměrech 13 x 7 mm, označená nápisem „nGL“ na jedné straně a „25“ na straně druhé.

Tablety přípravku Moventig 12,5 mg jsou baleny v hliníkových blistrech v balení po 30 nebo 90 potahovaných tabletách v neperforovaných blistrech a v balení obsahujícím 30 x 1 nebo 90 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

Tablety přípravku Moventig 25 mg jsou baleny v hliníkových blistrech v balení po 10, 30 nebo 90 potahovaných tabletách v neperforovaných blistrech a v balení obsahujícím 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Německo

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.