

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moventig 12,5 mg Filmtabletten
Moventig 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Moventig 12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Naloxegoloxalat, entsprechend 12,5 mg Naloxegol.

Moventig 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Naloxegoloxalat, entsprechend 25 mg Naloxegol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Moventig 12,5 mg Filmtablette (Tablette).

Ovale, 10,5 x 5,5 mm malvenfarbene Tablette.

Moventig 25 mg Filmtablette (Tablette).

Ovale, 13 x 7 mm malvenfarbene Tablette.

Auf der einen Seite der Tabletten ist „nGL“ und auf der anderen Seite die Tablettenstärke eingeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moventig ist indiziert zur Behandlung von opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben.

Zur Definition eines unzureichenden Ansprechens auf ein oder mehrere Laxantien, siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 25 mg Moventig einmal täglich.

Bei Beginn der Therapie mit Naloxegol wird empfohlen, jegliche zurzeit angewendete Erhaltungstherapie mit Laxantien zu unterbrechen, bis die klinische Wirkung von Naloxegol bestimmt werden kann.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz ist 12,5 mg. Wenn Nebenwirkungen auftreten, die die Verträglichkeit beeinträchtigen, sollte Naloxegol abgesetzt werden. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden

(siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen.

CYP3A4-Inhibitoren

Die Anfangsdosis bei Patienten, die moderate CYP3A4-Inhibitoren einnehmen (z. B. Diltiazem, Verapamil), beträgt 12,5 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die schwache CYP3A4-Inhibitoren einnehmen (z. B. Alprazolam, Atorvastatin), ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit krebsbedingten Schmerzen

Bei Patienten mit krebsbedingten Schmerzen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naloxegol bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Moventig morgens einzunehmen, um aufgrund der Annehmlichkeit für die Patienten Darmentleerungen während der Nacht zu vermeiden.

Moventig sollte auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit am Tag oder 2 Stunden nach der ersten Mahlzeit am Tag eingenommen werden.

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette im Ganzen hinunterzuschlucken, kann die Tablette zu einem Pulver zerstoßen werden. Dieses wird dann in ein halbvolles Glas mit Wasser (120 ml) gegeben und umgehend getrunken. Das Glas sollte mit einem weiteren halben Glas Wasser (120 ml) nachgespült und der Inhalt getrunken werden. Weitere Informationen zur Verabreichung über eine transnasale Magensonde siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen einen anderen Opioid-Antagonisten.

Gastrointestinaler Verschluss

Patienten mit bekanntem oder vermutetem gastrointestinalen (GI) Verschluss oder bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen rezidivierenden Verschluss wegen des möglichen Auftretens einer gastrointestinalen Perforation (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Bedingungen bei Patienten mit Krebschmerzen

- Patienten mit zugrundeliegender Krebserkrankung, die ein erhöhtes Risiko für eine GI Perforation haben, wie z. B. solche mit:
 - bestehenden Malignomen des Gastrointestinaltrakts oder des Peritoneums
 - rezidivierendem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

- Therapie mit Inhibitoren des Gefäßwachstumsfaktors (VEGF).

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol oder Telithromycin, Proteasehemmer wie Ritonavir, Indinavir oder Saquinavir; Grapefruitsaft, wenn er in großen Mengen konsumiert wird), siehe Abschnitt 4.5.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für eine gastrointestinale Perforation

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von gastrointestinalen Perforationen, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, nach der Anwendung von Naloxegol bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale (GI) Perforationen berichtet. Naloxegol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem gastrointestinalem Verschluss oder bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für rezidivierenden Verschluss oder bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Krebserkrankung, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine GI Perforation besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Naloxegol sollte bei Patienten mit einer Erkrankung, die möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Wandintegrität im Gastrointestinaltrakt führt (z. B. schweren peptischen Ulzerationen, Morbus Crohn, aktiven oder rezidivierenden Divertikulitis, infiltrativen gastrointestinalen Malignomen oder peritonealen Metastasen), mit Vorsicht erfolgen. Das gesamte Nutzen-Risiko-Profil sollte für jeden Patienten berücksichtigt werden. Den Patienten ist zu raten, die Naloxegol-Therapie abzubrechen und umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie ungewöhnlich starke und anhaltende abdominale Schmerzen haben.

Klinisch bedeutsame Störungen der Blut-Hirn-Schranke

Naloxegol ist ein peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist mit begrenztem Zugang zum Zentralnervensystem (ZNS). Die Unversehrtheit der Blut-Hirn-Schranke ist wichtig im Hinblick auf die Minimierung der Aufnahme von Naloxegol ins ZNS. Patienten mit klinisch bedeutsamen Störungen der Blut-Hirn-Schranke (z. B. primären malignen Hirntumoren, ZNS-Metastasen oder anderen entzündlichen Erkrankungen, aktiver Multiple Sklerose, fortgeschrittener Alzheimer-Erkrankung etc.) waren nicht in den klinischen Studien eingeschlossen. Bei ihnen besteht möglicherweise das Risiko des Übertritts von Naloxegol in das ZNS. Naloxegol sollte bei diesen Patienten unter Berücksichtigung ihres individuellen Nutzen-Risiko-Profiles mit Vorsicht verschrieben werden, und die Patienten sollten auf mögliche ZNS-Effekte, wie Opioid-Entzugssymptome und/oder die Beeinträchtigung der opioid-vermittelten Analgesie, beobachtet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, Moventig abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn es Hinweise auf eine Beeinträchtigung der opioid-vermittelten Analgesie oder das Opioid-Entzugssyndrom gibt.

Gleichzeitige Anwendung von Methadon

Bei Patienten, die Methadon als Primärtherapie zur Schmerzbehandlung einnehmen, wurde in klinischen Studien beobachtet, dass diese mit einer höheren Häufigkeit gastrointestinale Nebenwirkungen (wie abdominale Schmerzen und Diarrhö) haben als Patienten, die kein Methadon erhielten. In einigen Fällen wurde bei Patienten, die Methadon zur Schmerzbehandlung einnahmen, Symptome beobachtet, die auf einen Opioid-Entzug hindeuteten, wenn sie Naloxegol 25 mg einnahmen. Dies wurde bei einem größeren Anteil von Patienten beobachtet, die Methadon einnahmen, als bei denen, die kein Methadon einnahmen. Patienten, die Methadon als Opioid-Substitutionstherapie einnehmen, waren nicht im klinischen Entwicklungsprogramm eingeschlossen. Die Anwendung von Naloxegol sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der 25-mg-Dosis starke abdominale Schmerzen und Diarrhö beobachtet, die typischerweise kurz nach Beginn der Therapie auftraten. Im Vergleich zu Placebo war bei Patienten, die die 25-mg-Dosis einnahmen, die Abbruchrate aufgrund von Diarrhö (0,7 % bei Placebo gegenüber 3,1 % bei Naloxegol 25 mg) und von abdominalen Schmerzen erhöht (0,2 % bzw. 2,9 %). Die Patienten sollten angewiesen werden, schwere, anhaltende oder sich verschlimmernde Symptome unverzüglich ihrem Arzt mitzuteilen. Bei Patienten mit schweren gastrointestinalen

Nebenwirkungen kann in Abhängigkeit vom Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit eine Verringerung der Dosis auf 12,5 mg in Betracht gezogen werden.

Opioid-Entzugssyndrom

Im Rahmen des klinischen Programms von Naloxegol wurde über Fälle von Opioid-Entzugssyndrom berichtet (DSM-5). Das Opioid-Entzugssyndrom ist das gleichzeitige Auftreten von drei oder mehreren der folgenden Anzeichen oder Symptomen: dysphorische Stimmung, Übelkeit oder Erbrechen, Muskelschmerzen, Lakrimation oder Rhinorrhö, Pupillenerweiterung oder Piloerektion oder Schwitzen, Diarrhö, Gähnen, Fieber oder Insomnie. Das Opioid-Entzugssyndrom entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis zu einigen Tagen nach Anwendung eines Opioid-Antagonisten. Besteht der Verdacht auf ein Opioid-Entzugssyndrom, sollte der Patient Moventig absetzen und seinen Arzt aufsuchen.

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Naloxegol wurde im Rahmen des klinischen Studienprogramms nicht bei Patienten untersucht, die in den vergangenen 6 Monaten einen Myokardinfarkt in ihrer Vorgeschichte hatten, eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz oder eine manifeste kardiovaskuläre (CV) Erkrankung hatten oder bei Patienten mit einem QT-Intervall von ≥ 500 ms. Moventig sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Eine mit Naloxegol durchgeführte QTc-Studie an gesunden Probanden ergab keine Hinweise auf eine Verlängerung des QT-Intervalls.

CYP3A4-Induktoren

Naloxegol wird bei Patienten, die starke CYP3A4-Induktoren einnehmen (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut), nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Informationen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren, siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5

Nierenfunktionsstörungen

Die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz beträgt 12,5 mg. Wenn Nebenwirkungen auftreten, die die Verträglichkeit betreffen, sollte Naloxegol abgesetzt werden. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Schwere Leberfunktionsstörungen

Naloxegol wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Anwendung von Naloxegol wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Krebsbedingte Schmerzen

Zur Anwendung von Naloxegol bei OIC-Patienten mit krebserkrankten Schmerzen liegen eingeschränkte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Naloxegol bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Moventig enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 12,5 mg / 25 mg Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren

In einer offenen, nicht randomisierten Crossover-Studie mit 3 Perioden und 3 Behandlungen in festgelegter Reihenfolge zwecks Evaluation der Wirkung von Ketoconazol-Mehrfachdosen auf die Pharmakokinetik einer Einmalgabe von Naloxegol führte die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Naloxegol zu einem 12,9fachen (90 %-KI: 11,3-14,6) Anstieg der AUC von Naloxegol und zu einem 9,6fachen Anstieg der C_{max} von Naloxegol (90 %-KI: 8,1-11,3) im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Naloxegol. Daher ist die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grapefruitsaft wurde als potenter CYP3A4-Inhibitor klassifiziert, wenn er in großen Mengen konsumiert wird. Es liegen keine Daten bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Naloxegol und Grapefruitsaft vor. Während der Einnahme von Naloxegol sollte der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft grundsätzlich vermieden bzw. nur nach Rücksprache mit dem Arzt in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren

In einer offenen, nicht randomisierten Crossover-Studie mit 3 Perioden und 3 Behandlungen in festgelegter Reihenfolge zwecks Evaluation der Wirkung von Diltiazem-Mehrfachdosen auf die Pharmakokinetik einer Einmalgabe von Naloxegol führte die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und Naloxegol zu einem 3,4fachen (90 %-KI: 3,2-3,7) Anstieg der AUC von Naloxegol und zu einem 2,9fachen Anstieg der C_{max} von Naloxegol (90 %-KI: 2,6-3,1) im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Naloxegol. Daher wird eine Dosisanpassung von Naloxegol empfohlen, wenn es gleichzeitig mit Diltiazem oder anderen moderaten CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Die Anfangsdosis bei Patienten, die moderate CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, beträgt 12,5 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die schwache CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Induktoren

In einer offenen, nicht randomisierten Crossover-Studie mit 3 Perioden und 3 Behandlungen in festgelegter Reihenfolge zwecks Evaluation der Wirkung von Rifampicin-Mehrfachdosen auf die Pharmakokinetik einer Einmalgabe von Naloxegol führte die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Naloxegol zu einer 89%igen (90 %-KI: 88 %-90 %) Abnahme der AUC von Naloxegol und zu einer 76%igen Abnahme der C_{max} von Naloxegol (90 %-KI: 69 %-80 %) im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Naloxegol. Daher wird Moventig bei Patienten, die starke CYP3A4-Induktoren einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit P-gp-Inhibitoren

Eine doppelblinde, randomisierte, 2-teilige, monozentrische Crossover-Studie wurde durchgeführt, um die Wirkung von Chinidin auf die Pharmakokinetik von Naloxegol und die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Naloxegol und Chinidin auf die morphin-induzierte Miosis bei gesunden Probanden zu evaluieren. Die gleichzeitige Anwendung des P-gp-Inhibitors Chinidin führte zu einem 1,4fachen Anstieg der AUC (90 %-KI: 1,3-1,5) und zu einem 2,4fachen Anstieg der C_{max} (90 %-KI: 2,2-2,8) von Naloxegol. Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol und Chinidin wirkte dem Effekt der morphin-induzierten Miosis nicht entgegen, was vermuten lässt, dass die P-gp-Inhibition die Fähigkeit von Naloxegol, bei therapeutischen Dosen die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden nicht bedeutsam verändert.

Da die Effekte der P-gp-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Naloxegol im Verhältnis zu den Effekten der CYP3A4-Inhibitoren gering waren, sollten die Dosierungsempfehlungen für Moventig bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die sowohl zu einer P-gp- als auch zu einer CYP3A4-Inhibition führen, auf Grundlage der CYP3A4-Inhibitorklassifikation – stark, moderat oder schwach – gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Wechselwirkungen mit anderen Opioidantagonisten

Die Anwendung von Naloxegol mit einem anderen Opioidantagonisten (wie z. B. Naltrexon, Naloxon) ist wegen der Möglichkeit einer additiven Wirkung des Opioidrezeptor-Antagonismus und eines erhöhten Risikos für Opioidentzugserscheinungen zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten für die Anwendung von Naloxegol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, wenn die systemische Exposition ein Mehrfaches über der therapeutischen Dosis-Exposition lag (siehe Abschnitt 5.3).

Es besteht theoretisch die Möglichkeit, durch die Anwendung eines Opioidrezeptor-Antagonisten bei der Mutter einen Opioid-Entzug beim Fetus auszulösen, wenn diese gleichzeitig mit einem Opioid behandelt wird. Naloxegol wird daher während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxegol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Ratten zeigten, dass Naloxegol in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Bei therapeutischen Dosen werden die meisten Opioide (z. B. Morphin, Meperidin, Methadon) in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass durch Naloxegol beim gestillten Neugeborenen, dessen Mutter einen Opioidrezeptor-Agonisten einnimmt, ein Opioid-Entzug ausgelöst wird. Daher wird die Anwendung bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Fertilität

Die Wirkung von Naloxegol auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Es wurde festgestellt, dass Naloxegol keinen Effekt auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten bei oralen Dosen von bis zu 1000 mg/kg täglich hatte (mehr als das 1.000-Fache der therapeutischen Exposition beim Menschen (AUC) bei Anwendung der empfohlenen Humandosis von 25 mg/Tag).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Moventig hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gemäß den gepoolten Daten aus klinischen Studien sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Naloxegol ($\geq 5\%$): abdominaler Schmerz, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen und Flatulenz. Die Mehrheit der gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde als mild bis mittelschwer eingestuft, trat im frühen Stadium der Behandlung auf und klang bei fortgeführter Behandlung ab. Sie hatten laut Berichten häufig die Komponente Unwohlsein mit Krämpfen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden gemäß ihrer Häufigkeit und Systemorganklasse eingestuft. Die Häufigkeitskategorien wurden gemäß den folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen gemäß Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Nasopharyngitis			
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Überempfindlichkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerzen	Opioid-Entzugssyndrom		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Abdominaler Schmerz ^a , Diarrhö	Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen			Gastrointestinale Perforation (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hyperhidrose			

Hinweis: Die Aufstellung der UAWs und ihre Häufigkeiten basieren auf der 25-mg-Dosis.

^a Gibt die bevorzugten Begriffe lt. MedDRA wieder: „Abdominalschmerz“, „Schmerzen Oberbauch“, „Schmerzen Unterbauch“ und „gastrointestinale Schmerzen“.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Opioid-Entzugssyndrom

Bei therapeutischen Dosen wird Naloxegol nur in minimalem Ausmaß durch die Blut-Hirn-Schranke aufgenommen. Bei einigen Patienten wurde jedoch über einen Symptomenkomplex berichtet, der einem zentralen Opioid-Entzugssyndrom ähnelt. Die meisten dieser Fälle wurden kurz nach der initialen Anwendung des Arzneimittels beobachtet und waren von geringem oder mittelschwerem Schweregrad.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Naloxegol-Dosen von bis zu 1000 mg wurden bei gesunden Probanden im Rahmen klinischer Studien angewendet. Ein potenzieller ZNS-Effekt (Aufhebung der opioid-induzierten Miosis, gemessen mittels Pupillometrie) wurde bei 1 Probanden in der 250-mg-Gruppe beobachtet und bei 1 Probanden in der 1000-mg-Gruppe. In einer klinischen Studie mit Patienten mit OIC war eine tägliche Dosis von 50 mg mit einer erhöhten Häufigkeit von nicht tolerierbaren gastrointestinalen Wirkungen (primär abdominalen Schmerzen) assoziiert.

Für Naloxegol ist kein Antidot bekannt und im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten mit Niereninsuffizienz wurde festgestellt, dass Dialyse kein effektives Mittel zur Elimination darstellt.

Wenn ein Patient mit Opioid-Therapie eine Überdosis Naloxegol erhält, sollte dieser Patient engmaschig in Bezug auf potenzielle Hinweise auf Opioid-Entzugssymptome oder auf eine Aufhebung der zentralen analgetischen Wirkung überwacht werden. In Fällen einer vermuteten oder bekannten Überdosierung von Naloxegol sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden sowie eine Überwachung der Vitalfunktionen erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Naloxegol wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Obstipation, periphere Opioidrezeptorantagonisten
ATC-Code: A06AH03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Naloxegol ist ein PEGyliertes Derivat des μ -Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon. Die PEGylierung reduziert die passive Permeabilität von Naloxegol und macht die Substanz auch zu einem Substrat des P-Glycoprotein-Transporters. Infolge der schlechteren Permeabilität und des erhöhten Naloxegol-Effluxes über die Blut-Hirn-Schranke aufgrund der Eigenschaften als P-gp-Substrat, ist die ZNS-Penetration von Naloxegol minimal.

In-vitro-Studien zeigen, dass Naloxegol ein voller neutraler Antagonist am μ -Opioidrezeptor ist. Naloxegol wirkt, indem es an die μ -Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt bindet und so den zugrundeliegenden Ursachen der OIC (z. B. reduzierte Motilität des Gastrointestinaltraktes, Hypertonizität und erhöhte Flüssigkeitsresorption, hervorgerufen durch die Langzeitbehandlung mit einem Opioid) entgegenwirkt.

Naloxegol wirkt als peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist im Gastrointestinaltrakt, wobei es die obstipierenden Wirkungen der Opiode reduziert, ohne dabei die opioid-vermittelten analgetischen Wirkungen auf das zentrale Nervensystem zu beeinträchtigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naloxegol wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit gleichem Studiendesign bei Patienten mit OIC und nicht krebsbedingten Schmerzen (Kodiac 4 und Kodiac 5) nachgewiesen. Patienten, die für mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn ein Minimum von 30 morphin-äquivalenten Einheiten (meu, *morphine-equivalent units*) an Opioiden pro Tag einnahmen und nach eigenen Angaben an OIC litten, wurden in die Studie aufgenommen. Bestätigt wurde die OIC durch eine zweiwöchige Vorlaufphase und definiert als < 3 spontane Darmentleerungen (*spontaneous bowel movement*, SBM) im Durchschnitt pro Woche mit Obstipationssymptomen, die mit mindestens 25 % der Darmentleerungen assoziiert waren. Die Patienten durften keine Laxantien mit Ausnahme von Bisacodyl als Notfall-Laxans anwenden, wenn sie 72 Stunden lang keinen Stuhlgang hatten. SBM wurde definiert als Darmentleerung ohne Anwendung eines Notfall-Laxans innerhalb der letzten 24 Stunden.

Patienten mit durchschnittlich genau oder mehr als 7 Schmerzpunkten auf der Numerischen Rating-Skala (NRS) wurden nicht untersucht, da hier das Risiko für eine Beeinträchtigung des Wirksamkeitsergebnisses aufgrund unkontrollierter Schmerzen bestand. Patienten, die beim Screening ein QTcF > 500 ms hatten, in den vergangenen 6 Monaten vor der Randomisierung einen Myokardinfarkt in ihrer Vorgeschichte hatten, eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz oder eine andere manifeste kardiovaskuläre Erkrankung hatten, wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. In einer gründlichen QT/QTc-Studie, definiert gemäß ICH E14-Leitlinie, wurden keine klinisch relevanten Änderungen der HR-, RR-, QT-, PR- oder QRS-Intervalle oder der T-Wellen-Morphologie beobachtet. Weiterhin wurden in dieser Studie bis zur höchsten angewendeten Dosis (150 mg) keine Bedenken bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit identifiziert. Entsprechend der ICH E14-Leitlinie kann dies als eine eindeutig negative, gründliche QT/QTc-Studie bewertet werden. Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz (Child's-Pugh Klasse B oder C) wurden aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen (Kodiac 4 und 5). Daher wurde Naloxegol bei OIC-Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Beide Studien waren so angelegt und stratifiziert, dass mindestens 50 % der in jedem Therapiearm

randomisierten Patienten die Ausgangsbedingungen erfüllten, als inadäquater Responder auf Laxantien (LIR) klassifiziert zu werden.

Definition des inadäquaten Responders auf Laxantien

Um als LIR eingestuft zu werden, mussten Patienten in den beiden Wochen vor der ersten Studienuntersuchung über gleichzeitige OIC-Symptome von mindestens mittelschwerer Intensität berichtet haben, die trotz der Einnahme von mindestens einer Laxantien-Klasse an mindestens vier Tagen vor Studienbeginn auftraten.

Wirksamkeit in der Zielpopulation dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)

Ansprechen über 12 Wochen in der LIR-Gruppe

Wirksamkeit und Dauer des Effektes wurden im Rahmen des primären Endpunkts als Ansprechen auf Naloxegol über die 12-wöchige Behandlungsperiode gemessen, definiert als ≥ 3 SBM pro Woche und einer Änderung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 1 SBM pro Woche für mindestens 9 der 12 Studienwochen und 3 der letzten 4 Wochen. Der erste der drei für Multiplizität adjustierten sekundären Endpunkte war die Ansprechrates über 12 Wochen in der LIR-Subgruppe.

Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied bei der 25-mg-Dosis gegenüber Placebo in Bezug auf die Ansprechrates in der LIR-Subgruppe in Kodiak 4 ($p = 0,002$) und Kodiak 5 ($p = 0,014$). Mittels multiplizitätsadjustierter Testverfahren wurde eine statistische Signifikanz in der 12,5-mg-Behandlungsgruppe gegenüber der Placebo-Gruppe in der LIR-Subgruppe in Kodiak-4 beobachtet ($p = 0,028$), aber nicht in Kodiak 5 ($p = 0,074$). In Kodiak 4 betrug die Ansprechrates in den Gruppen mit Placebo, mit 12,5 mg und mit 25 mg innerhalb der LIR-Subgruppe 28,8 %, 42,6 % und 48,7 %, während in Kodiak 5 die entsprechenden Ansprechrates 31,4 %, 42,4 % und 46,8 % betrug. Die gepoolten Daten aus Kodiak 4 und Kodiak 5 ergaben innerhalb der LIR-Subgruppe Ansprechrates von 30,1 % für Placebo, 42,5 % für die 12,5-mg-Dosis und 47,7 % für die 25-mg-Dosis. Das relative Risiko (95 % KI) in Bezug auf den Behandlungserfolg gegenüber Placebo betrug 1,410 (1,106; 1,797) und 1,584 (1,253; 2,001) für die 12,5-mg-Gruppe bzw. die 25-mg-Gruppe.

Ansprechen über 12 Wochen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens zwei Laxantien-Klassen

Das Ansprechen auf Naloxegol wurde über 12 Wochen in einer Subgruppe von Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens zwei Laxantien-Klassen überprüft, etwa 20 % der randomisierten Patienten. In einer gepoolten Analyse der Daten aus Kodiak 4 und Kodiak 5 (90, 88 bzw. 99 Patienten aus der Placebo-, 12,5-mg- bzw. 25-mg-Gruppe) wurden bei dieser Population mit der 25-mg-Dosis im Vergleich zu Placebo ($p = 0,040$) höhere Ansprechrates beobachtet. Die Ansprechrates bei dieser Population betrug mit Placebo 30,0 %, mit 12,5 mg 44,3 % und mit 25 mg 44,4 %.

Zeit bis zur ersten spontanen Darmentleerung

Die Zeit bis zur ersten SBM war in der LIR-Subgruppe nach Anwendung der ersten Dosis mit der 25-mg-Dosis verglichen mit Placebo in Kodiak 4 ($p < 0,001$) und Kodiak 5 ($p < 0,002$) kürzer. Mit der 12,5-mg-Dosis zeigte sich auch in der LIR-Subgruppe eine kürzere Zeit bis zur ersten SBM verglichen mit Placebo in Kodiak 4 ($p = 0,002$) und Kodiak 5 ($p < 0,001$). In Kodiak 4 betrug für Placebo, die 12,5-mg-Dosis und die 25-mg-Dosis die mediane Zeit von der Anwendung der Dosis bis zur ersten SBM 43,4 Stunden, 20,6 Stunden bzw. 5,4 Stunden. In Kodiak 5 betrug die entsprechenden Zeiten bis zur ersten SBM nach Anwendung der Dosis 38,2 Stunden, 12,8 Stunden bzw. 18,1 Stunden.

Mittlere Anzahl der Tage pro Woche mit mindestens einer SBM

Es gab eine Erhöhung der mittleren Anzahl der Tage pro Woche mit mindestens einer SBM in der LIR-Subgruppe bei der 25-mg-Dosis in Kodiak 4 und Kodiak 5 ($p < 0,001$ in beiden Studien) und auch bei der 12,5-mg-Dosis ($p = 0,006$ in beiden Studien).

Verbesserung der OIC-Symptome

In der LIR-Subgruppe verbesserte die 25-mg-Dosis das rektale Pressen (Kodiac 4 $p = 0,043$, Kodiac 5 $p < 0,001$). In der LIR-Subgruppe verbesserte sich die Stuhlkonsistenz gemessen anhand der Bristol-Stuhlform-Skala gegenüber Placebo in Kodiac 5 ($p < 0,001$), aber nicht in Kodiac 4 ($p = 0,156$). In der LIR-Subgruppe erhöhte die 25-mg-Dosis im Vergleich zu Placebo die mittlere Anzahl der Tage pro Woche mit mindestens einer vollständigen spontanen Darmentleerung (*complete spontaneous bowel movement*, CSBM) in beiden Studien (Kodiac 4 $p = 0,002$, Kodiac 5 $p < 0,001$).

Symptom-Responder-Endpunkt

Als „Symptom-Responder“ wurde definiert, wer nach 12 Wochen den Responder-Kriterien entsprach und eine Verbesserung der präspezifizierten OIC-Symptome sowie keine Verschlechterung der Symptome zeigte. In der LIR-Subgruppe erhöhte die 25-mg-Dosis verglichen mit Placebo die Symptom-Responder-Raten in beiden Studien (Kodiac 4 $p = 0,001$, Kodiac 5 $p = 0,005$). Die Symptom-Responder-Raten in der LIR-Subgruppe in Kodiac 4 betragen bei Placebo, 12,5 mg und 25 mg 24,6 %, 36,5 % und 45,3 % und die Symptom-Responder-Raten in Kodiac 5 betragen 25,6 %, 33,6 % und 42,7 %.

Fragebogen zur Patientenbewertung von Obstipationssymptomen (patient assessment of constipation symptoms [PAC-SYM])

Naloxegol 25 mg führte in der LIR-Subgruppe in beiden Studien in Woche 12 zu einer deutlicheren Verbesserung (Änderung gegenüber dem Ausgangswert) der Gesamt-Scores bei der Patientenbewertung von Obstipationssymptomen (PAC-SYM) im Vergleich zu Placebo (Kodiac 4 $p = 0,023$, Kodiac 5 $p = 0,002$). Die 12,5-mg-Dosis führte in der LIR-Subgruppe in beiden Studien ebenfalls zu einer deutlicheren Verbesserung des Gesamt-PAC-SYM in Woche 12 im Vergleich zu Placebo ($p = 0,020$ bzw. $p = 0,001$). Naloxegol 25 mg, verglichen mit Placebo, führte in Woche 12 in beiden Studien ebenfalls zu einer deutlichen Verbesserung (Änderung gegenüber dem Ausgangswert) der PAC-SYM-Domain-Scores in Bezug auf den Rektalbereich ($p < 0,004$ bzw. $p < 0,001$, Kodiac 4 bzw. Kodiac 5) und in Bezug auf den Stuhlbereich in Kodiac 4 ($p = 0,031$) und Kodiac 5 ($p < 0,001$). In keiner der beiden Studien gab es einen relevanten Einfluss auf abdominale Symptome ($p = 0,256$ und $p = 0,916$, Kodiac 4 bzw. Kodiac 5).

Potenzielle Beeinträchtigung der opioid-vermittelten Analgesie

Über die 12-wöchige Studie hinweg gab es keine relevanten Unterschiede zwischen Naloxegol 12,5 mg, 25 mg und Placebo hinsichtlich der Scores zur durchschnittlichen Schmerzintensität, der täglichen Opioid-Dosis oder des Opioid-Entzugs.

Im Rahmen der 12-wöchigen Studien (Kodiac 4 und 5) betrug die Häufigkeit der Nebenwirkung Rückenschmerzen 4,3 % für Naloxegol 25 mg versus 2,0 % für Placebo, und die Häufigkeit der Nebenwirkung Schmerzen an den Extremitäten betrug 2,2 % für Naloxegol 25 mg versus 0,7 % für Placebo. In einer Langzeitstudie zur Sicherheit (Kodiac 8) betrug die Häufigkeit von Berichten zur Nebenwirkung Rückenschmerzen 8,9 % für Naloxegol 25 mg versus 8,8 % für die Standardtherapie. Hinsichtlich Schmerzen an den Extremitäten betrug die Rate für Naloxegol 25 mg 3,5 % versus 3,3 % für die Standardtherapie.

Sicherheit und Verträglichkeit über eine 12-wöchige Verlängerungsperiode

Kodiac 7 war eine 12-wöchige Verlängerungsstudie zur Sicherheit, die es Patienten aus der Kodiac-4-Studie erlaubte, dieselbe verblindete Therapie aus Kodiac 4 für weitere 12 Wochen (Placebo, Naloxegol 12,5 mg oder 25 mg täglich) zu erhalten. Primärziel war es, die Sicherheit und Verträglichkeit innerhalb der drei Behandlungsgruppen für weitere 12 Wochen (über die in der Kodiac-4-Studie beobachteten Erkenntnisse hinaus) anhand deskriptiver Statistik zu vergleichen. In dieser Studie war Naloxegol zur Behandlung von OIC-Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzen in Dosen von 12,5 mg und 25 mg verglichen mit Placebo im Allgemeinen sicher und wurde gut vertragen.

In allen Behandlungsgruppen, einschließlich Placebo, wurden die in der Kodiac-4-Studie beobachteten PAC-SYM-Verbesserungen bei Patienten, die die Behandlung im Rahmen von Kodiac 7 fortsetzten, aufrechterhalten.

Langzeitsicherheit und -verträglichkeit

Kodiac 8 war eine 52-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte Parallelgruppen-Studie der Phase III, die die Sicherheit und Verträglichkeit von Naloxegol gegenüber einer Standardtherapie bei der Behandlung von OIC-Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzen untersuchte. Primärziel war es, anhand deskriptiver Statistik die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Naloxegol 25 mg zu bewerten und mit der Standardtherapie zu vergleichen.

Geeignete Patienten wurden randomisiert, um in einem Verhältnis von 2:1 entweder Naloxegol 25 mg einmal täglich (*qd*) oder eine Standardtherapie zur Behandlung von OIC für 52 Wochen zu erhalten. Die Patienten, die der Standardtherapie zugeteilt waren, folgten einem Behandlungsregime bestehend aus einem Laxans gegen die OIC, das vom Prüfarzt nach bestem klinischem Ermessen bestimmt wurde, periphere μ -Opioidrezeptor-Antagonisten waren ausgeschlossen.

Von den 844 randomisierten Patienten schlossen 61,1 % die Studie ab (definiert als Abschluss der 2-wöchigen Nachuntersuchung im Anschluss an die 52-wöchige Behandlungsperiode). Insgesamt waren 393 bzw. 317 Patienten in dieser Studie für mindestens 6 bzw. 12 Monate lang gegenüber Naloxegol 25 mg exponiert, wobei die spezifischen Expositionsanforderungen erfüllt wurden.

Die Langzeitexposition von Naloxegol 25 mg bis zu 52 Wochen war zur Behandlung von OIC-Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzen im Allgemeinen sicher und wurde gut vertragen. Während der 52-wöchigen Behandlungsperiode gab es keine bedeutsamen unerwarteten Unterschiede bezüglich der Erkenntnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit zwischen der mit 25 mg Naloxegol behandelten Gruppe und der, die die Standardtherapie erhielt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Moventig eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei opioid-induzierter Obstipation gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Naloxegol rasch resorbiert, wobei Maximalkonzentrationen (C_{\max}) nach weniger als 2 Stunden erreicht werden. Bei der Mehrzahl der Probanden wurde eine zweite maximale Plasmakonzentration von Naloxegol ca. 0,4 bis 3 Stunden nach dem ersten Maximum beobachtet. Der enterohepatische Kreislauf könnte dafür eine Erklärung sein, da bei Ratten eine extensive Ausscheidung über die Gallenblase beobachtet wurde.

Auswirkungen von Nahrungsmitteln: Eine fettreiche Mahlzeit erhöhte das Ausmaß und die Rate der Naloxegol-Resorption. C_{\max} und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) stiegen um ca. 30 % bzw. 45 % an.

Naloxegol, das als zerstoßene und in Wasser gegebene Tablette oral oder über eine transnasale Magensonde gegeben wird, ist bioäquivalent zur ganzen Tablette. Der Median t_{\max} betrug 0,75 bzw. 1,5 Stunden (Bereich 0,23 - 5,02 Stunden) für die zerstoßene Tablette, die oral gegeben wurde bzw. für die zerstoßene Tablette, die über die transnasale Magensonde gegeben wurde.

Verteilung

Über alle Dosierungsgruppen und Studien hinweg lag das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen während der terminalen Phase (V_z/F) bei gesunden Probanden zwischen 968 und 2140 Liter. Ergebnisse aus einer Studie mittels quantitativer Ganzkörperautoradiografie (QWBA) an Ratten und der fehlende Antagonismus der Opioid-Wirkungen im ZNS beim Menschen bei Naloxegol-Dosierungen von weniger als 250 mg deuten auf eine minimale Verteilung von Naloxegol in das ZNS hin. Die Plasmaproteinbindung von Naloxegol war beim Menschen niedrig, und die ungebundene Fraktion lag zwischen 80 % und 100 %.

Biotransformation

In einer Massenbilanzstudie am Menschen wurden insgesamt 6 Metaboliten im Plasma, im Urin und in den Fäzes identifiziert. Diese Metaboliten repräsentierten mehr als 32 % der angewendeten Dosis und wurden über N-Dealkylierung, O-Demethylierung, Oxidation und den partiellen Verlust der PEG-Kette gebildet. Keiner der Metaboliten war in > 10 % der Plasmakonzentrationen der Ausgangssubstanz oder der Gesamtheit der Ausgangssubstanz und der Metaboliten vorhanden.

Elimination

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Naloxegol wurden 68 % bzw. 16 % der angewendeten Gesamtdosis in den Fäzes bzw. im Urin wiedergefunden. Die Ausgangssubstanz Naloxegol, die über den Urin ausgeschieden wurde, machte weniger als 6 % der angewendeten Gesamtdosis aus. Deshalb ist die renale Ausscheidung ein untergeordneter Eliminationsweg von Naloxegol. In klinischen Studien zur Pharmakologie betrug die Halbwertszeit von Naloxegol in therapeutischen Dosen zwischen 6 und 11 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Über die evaluierten Dosierungsbereiche hinweg erhöhten sich die maximalen Plasmakonzentrationen und AUC dosisproportional bzw. annähernd dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Das Alter hat einen geringfügigen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Naloxegol (etwa 0,7%iger Anstieg der AUC pro jeweiliges erhöhtes Lebensjahr). Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten über 65 Jahre waren in den Phase-III-Studien vertreten. In klinischen Studien zu Naloxegol waren nicht genügend Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter eingeschlossen, um feststellen zu können, ob sie anders als jüngere Patienten auf das Arzneimittel ansprechen. Auf Grundlage des Wirkmechanismus des Wirkstoffes liegen jedoch keine theoretischen Gründe vor, die eine Dosisanpassung für diese Altersgruppe erforderlich machen würden. Für Dosisempfehlungen für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz, siehe Abschnitt 4.2. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die PK von Naloxegol.

Ethnische Zugehörigkeit

Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Naloxegol ist geringfügig (die AUC von Naloxegol ist um etwa 20 % erniedrigt, wenn andere Gruppen mit Kaukasiern verglichen werden). Deshalb ist keine Dosiserhöhung notwendig.

Körpergewicht

Es hat sich gezeigt, dass sich die Naloxegol-Exposition mit zunehmendem Gewicht erhöht, wobei jedoch die Unterschiede bezüglich der Exposition als klinisch nicht relevant angesehen wurden.

Nierenfunktionsstörung

Da die renale Ausscheidung, unabhängig vom Schweregrad (d. h. mittelschwere, schwere und Nierenerkrankung im Endstadium), ein untergeordneter Eliminationsweg von Naloxegol ist, war der Einfluss der Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Naloxegol bei den meisten Probanden minimal. Bei 2 von 8 Patienten (sowohl in der Gruppe mit mittelschwerer als auch in der Gruppe mit schwerer Nierenfunktionsstörung, aber nicht in der Gruppe mit Nierenerkrankung im Endstadium) wurden jedoch bis zu 10-fach erhöhte Naloxegol-Expositionen beobachtet. Bei diesen Patienten werden möglicherweise andere Eliminationswege durch die Nierenfunktionsstörung ungünstig beeinflusst (hepatischer/intestinaler Arzneimittelmetabolismus etc.), was zu einer höheren Exposition führt. Die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz beträgt 12,5 mg. Wenn Nebenwirkungen auftreten, die die Verträglichkeit beeinträchtigen, sollte Naloxegol abgesetzt werden. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Naloxegol-Exposition bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (*end-stage renal disease*, ESRD) unter Hämodialyse war mit der von gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion vergleichbar.

Leberfunktionsstörung

Eine AUC-Abnahme von weniger als 20 % und eine Abnahme der C_{\max} um 10 % wurden bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) beobachtet. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Naloxegol wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Naloxegol wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Naloxegol wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und Fertilität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur embryofetalen Entwicklung wurden mit Ratten und Kaninchen durchgeführt. In der Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten wurden bei der untersuchten Höchstdosis eine möglicherweise arzneimittelbedingte erhöhte Häufigkeit der Skelettvariante eines zweigliedrigen Wirbelzentrums sowie ein einziger Fetus mit Anorchismus beobachtet. Eine möglicherweise arzneimittelbedingte Missbildung des fetalen Skeletts in Form von verschmolzenen Wirbelbögen wurde in der Studie zur embryofetalen Entwicklung beim Kaninchen bei der untersuchten Höchstdosis festgestellt, wobei maternale Toxizität nicht vorlag. In einer separaten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten war das Körpergewicht der männlichen Nachkommen nach Gabe der hohen Dosis an das Muttertier reduziert. All diese Effekte wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Kanzerogenitätsstudien mit Naloxegol wurden mit Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei männlichen Ratten wurde eine dosisbezogene Zunahme des Leydig-Zelladenoms und der interstitiellen Zellhyperplasie bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die beobachteten neoplastischen Veränderungen sind bekannte hormonelle und zentral vermittelte Effekte bei der Ratte, die für den Menschen nicht relevant sind.

Studien bei säugenden Ratten haben gezeigt, dass Naloxegol in die Milch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Crosscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Propylgallat (E310)

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung

12,5 mg Filmtabletten

Packungsgrößen von 30 und 90 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.

Packungsgrößen von 30 x 1 und 90 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

25 mg Filmtabletten

Packungsgrößen von 10, 30 und 90 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.

Packungsgrößen von 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Mischung kann auch über eine transnasale Magensonde gegeben werden (CH8 oder größer). In diesem Fall kann die Tablette zu einem Pulver zerstoßen und mit Wasser (120 ml) gemischt werden. Es ist wichtig, die transnasale Magensonde nach der Gabe der Mischung mit Wasser durchzuspülen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Dezember 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Morpeth
Northumberland, NE61 3YA
Vereinigtes Königreich

Piramal Pharma Solutions (Dutch) B.V.
Bargelaan 200 u 715
Leiden
2333CW
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moventig 12,5 mg Filmtabletten
Naloxegol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Naloxegol (als Naloxegoloxalat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
30 x 1 Filmtabletten
90 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/962/001 30 Filmtabletten
EU/1/14/962/002 90 Filmtabletten
EU/1/14/962/008 30 x 1 Filmtabletten (zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/14/962/003 90 x 1 Filmtabletten (zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

moventig 12,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moventig 25 mg Filmtabletten
Naloxegol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 25 mg Naloxegol (als Naloxegoloxalat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
10 x 1 Filmtabletten
30 x 1 Filmtabletten
90 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/962/004 10 Filmtabletten
EU/1/14/962/005 30 Filmtabletten
EU/1/14/962/006 90 Filmtabletten
EU/1/14/962/009 10 x 1 Filmtabletten (zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/14/962/010 30 x 1 Filmtabletten (zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/14/962/007 90 x 1 Filmtabletten (zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/14/962/011 100 x 1 Filmtabletten (zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

moventig 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen
Nicht perforierte Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moventig 12,5 mg Tabletten
Naloxegol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kyowa Kirin

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen
Nicht perforierte Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moventig 25 mg Tabletten
Naloxegol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kyowa Kirin

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Moventig 12,5 mg Filmtabletten Moventig 25 mg Filmtabletten Naloxegol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Moventig und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Moventig beachten?
3. Wie ist Moventig einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Moventig aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Moventig und wofür wird es angewendet?

Moventig enthält den Wirkstoff Naloxegol. Es ist ein Arzneimittel, das bei Erwachsenen zur Behandlung von Verstopfung angewendet wird, die insbesondere durch regelmäßig eingenommene Schmerzmittel, Opioide genannt (z. B. Morphin, Oxycodon, Fentanyl, Tramadol, Codein), verursacht wird. Es wird dann angewendet, wenn Abführmittel keine ausreichende Abhilfe bei Verstopfung erbringen.

Durch Opioide bedingte Verstopfung kann zu folgenden Symptomen führen:

- Bauchschmerzen
- Rektales Pressen (Sie müssen stark drücken, damit sich der Stuhl aus dem Enddarm herausbewegt, was auch Schmerzen im After während des Drückens verursachen kann)
- Harter Stuhl (Stuhl, der „steinhart“ ist)
- Nicht vollständige Entleerung des Enddarms (nach dem Stuhlgang haben Sie das Gefühl, dass sich noch Stuhl im Enddarm befindet, der heraus muss)

Bei Patienten, die Opioide einnehmen und dabei Verstopfung haben, die mindestens ein Abführmittel angewendet und unzureichende Abhilfe bei der Verstopfung verspürt haben, wurde für Moventig in klinischen Studien gezeigt, dass es die Anzahl der Stuhlgänge erhöht und die Symptome einer durch Opioide ausgelösten Verstopfung verbessert.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Moventig beachten?

Moventig darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Naloxegol oder ähnliche Arzneimittel oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Ihr Darm blockiert ist oder blockiert sein könnte (Darmverschluss) oder Sie gewarnt wurden, dass für Sie ein Risiko für einen Darmverschluss besteht.
- wenn Sie eine Krebserkrankung des Darms oder des Bauchfells (der Haut, die den Bauchraum auskleidet), fortgeschrittenen oder wiederkehrenden Eierstockkrebs haben oder Arzneimittel einnehmen, die „VEGF“-Inhibitoren genannt werden (z. B. Bevacizumab).
- wenn Sie bestimmte andere Arzneimittel, wie Ketoconazol oder Itraconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen), Clarithromycin oder Telithromycin (Antibiotika) oder Ritonavir, Indinavir oder Saquinavir (zur Behandlung von HIV), einnehmen.

Nehmen Sie Moventig nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Moventig mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Moventig einnehmen,

- wenn Sie Magengeschwüre, Morbus Crohn (eine Krankheit, bei der der Darm entzündet ist), Divertikulitis (eine weitere Krankheit, bei der der Darm entzündet ist), Krebserkrankungen des Darms oder des Bauchfells (der Haut, die den Bauchraum auskleidet) oder eine andere Krankheit haben, die Ihre Darmwand schädigen könnte
- wenn Sie zurzeit ungewöhnlich starke, anhaltende oder sich verschlimmernde Bauchschmerzen haben
- wenn bei Ihnen die natürliche Schutzbarriere zwischen den Blutgefäßen im Kopf und dem Hirn geschädigt ist, zum Beispiel wenn Sie eine Krebserkrankung im Hirn oder im zentralen Nervensystem haben oder wenn Sie an einer Erkrankung des zentralen Nervensystems wie Multipler Sklerose oder Alzheimer leiden – wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Ihr Opioid-Arzneimittel Ihre Schmerzen nur unzureichend lindert oder Sie Symptome eines Opioid-Entzugssyndroms bekommen (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Methadon einnehmen (siehe Abschnitt unten „Einnahme von Moventig zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
- wenn Sie in den vergangenen 6 Monaten einen Herzinfarkt hatten, Sie an Herzinsuffizienz mit täglicher Atemnot leiden oder andere schwerwiegende Probleme mit Ihrem Herzen haben, die täglich Beschwerden verursachen
- wenn Sie Nierenprobleme haben – Ihr Arzt sagt Ihnen möglicherweise, dass Sie eine andere Dosis einnehmen sollen (siehe Abschnitt unten „Wie ist Moventig einzunehmen?“)
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben
- wenn Sie krebisbedingte Schmerzen haben

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Moventig mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, während Sie Moventig einnehmen:

- falls Sie starke, anhaltende oder sich verschlimmernde Bauchschmerzen bekommen. Dies könnte ein Anzeichen für eine Verletzung der Darmwand und lebensbedrohlich sein. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Sie benötigen möglicherweise eine niedrigere Dosis oder müssen Moventig absetzen.
- falls die Anwendung Ihres Opioid-Arzneimittels für mehr als 24 Stunden unterbrochen werden soll

- falls Sie Symptome eines Opioid-Entzugssyndroms bekommen (siehe Abschnitt 4 unten). Informieren Sie Ihren Arzt, Sie müssen Moventig möglicherweise absetzen.

Kinder und Jugendliche

Moventig wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es in diesen Altersgruppen nicht untersucht wurde.

Einnahme von Moventig zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Sagen Sie Ihrem Arzt, welche Opioid-Schmerzmittel Sie in welcher Dosis einnehmen.

Nehmen Sie Moventig nicht ein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt „Moventig darf nicht eingenommen werden“):

- Ketoconazol oder Itraconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Clarithromycin oder Telithromycin – Antibiotika
- Ritonavir, Indinavir oder Saquinavir – zur Behandlung von HIV

Nehmen Sie Moventig nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- andere Arzneimittel gegen Verstopfung (jegliche Abführmittel)
- Methadon
- Diltiazem oder Verapamil (gegen Bluthochdruck oder Angina pectoris). Sie müssen möglicherweise eine niedrigere Moventig-Dosis einnehmen.
- Rifampicin (ein Antibiotikum), Carbamazepin (gegen Epilepsie) oder das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (gegen Depressionen). Sie müssen die Einnahme von Moventig möglicherweise beenden.
- Arzneimittel, die als „Opioidantagonisten“ bezeichnet werden (wie z. B. Naltrexon und Naloxon), welche zur Aufhebung der Wirkungen von Opioiden angewendet werden.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Moventig mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Einnahme von Moventig zusammen mit Getränken

Sie sollten während der Einnahme von Moventig keine großen Mengen an Grapefruitsaft trinken. Große Mengen können die Menge des Arzneimittels Naloxegol, die Ihr Körper aufnimmt, beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Aufgrund zusätzlicher Daten aus der Anwendung dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen wird die Anwendung von Moventig während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Da nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden wird, dürfen Sie Moventig während der Stillzeit nicht anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Moventig Ihre Fähigkeit zum Autofahren oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigt.

Moventig enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 12,5 mg / 25 mg Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Moventig einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 25-mg-Tablette pro Tag.

Nehmen Sie Moventig am Morgen ein, um Darmentleerungen während der Nacht zu vermeiden. Moventig sollte auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit am Tag oder 2 Stunden nach der ersten Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn die Behandlung mit Moventig begonnen wird, sollten alle anderen zurzeit angewendeten Abführmittel abgesetzt werden, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie damit wieder anfangen sollen.

Ihr Arzt sagt Ihnen möglicherweise, dass Sie eine niedrigere Dosis von 12,5 mg einnehmen sollen

- wenn Sie Nierenprobleme haben
- wenn Sie Diltiazem oder Verapamil einnehmen (gegen Bluthochdruck oder Angina pectoris)

Abhängig davon, wie Sie auf das Arzneimittel ansprechen, sagt Ihnen Ihr Arzt möglicherweise, dass Sie die Dosis auf 25 mg erhöhen sollen.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette zu schlucken

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette zu schlucken, können Sie diese zerstoßen und wie folgt mit Wasser vermischen:

- Zerstoßen Sie die Tablette zu einem Pulver
- Geben Sie das Pulver in ein halbvolleres Glas mit Wasser (120 ml)
- Rühren Sie die Mischung um und trinken Sie diese umgehend
- Um sicherzustellen, dass kein Arzneimittel im Glas zurückbleibt, spülen Sie das leere Glas mit einem weiteren halben Glas Wasser (120 ml) aus und trinken es.

Wenn Sie eine größere Menge von Moventig eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Moventig eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit einem Arzt oder gehen Sie in ein Krankenhaus.

Wenn Sie die Einnahme von Moventig vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme einer Moventig-Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie, sobald Sie daran denken. Wenn Ihre nächste Dosis jedoch in weniger als 12 Stunden ansteht, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Setzen Sie das Arzneimittel ab und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Opioid-Entzugserscheinungen bei Ihnen auftreten (wenn Sie eine Kombination aus drei oder mehreren dieser Symptome haben: depressive Gefühle, Übelkeit, Erbrechen, Muskelschmerzen, vermehrter

Tränenfluss, laufende Nase, erweiterte Pupillen, Gänsehaut, übermäßiges Schwitzen, Durchfall, Gähnen, Fieber oder Schlaflosigkeit), die gewöhnlich innerhalb der ersten paar Tage nach Beginn der Einnahme von Naloxegol auftreten. Opioid-Entzugserscheinungen können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen
- Diarrhö (häufiger, wässriger Stuhlgang)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blähungen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schnupfen (eine laufende oder verstopfte Nase)
- Kopfschmerzen
- Übermäßiges Schwitzen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- allergische Reaktion
- gastrointestinale Perforation (Entstehung eines Lochs in der Darmwand)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Moventig aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Moventig enthält

- Der Wirkstoff ist: Naloxegol
 - Jede Moventig 12,5 mg Filmtablette (Tablette) enthält: 12,5 mg Naloxegol als Naloxegoloxalat.
 - Jede Moventig 25 mg Filmtablette (Tablette) enthält: 25 mg Naloxegol als Naloxegoloxalat.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Mannitol (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468) – siehe Abschnitt 2 unter „Moventig enthält Natrium“, Magnesiumstearat (E470b), Propylgallat (E310)

- Filmüberzug: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II, III)-oxid (E172).

Wie Moventig aussieht und Inhalt der Packung

Moventig 12,5 mg: malvenfarbene, ovale Filmtablette in der Größe von 10,5 x 5,5 mm mit der Markierung „nGL“ auf der einen und „12,5“ auf der anderen Seite.

Moventig 25 mg: malvenfarbene, ovale Filmtablette in der Größe von 13 x 7 mm mit der Markierung „nGL“ auf der einen und „25“ auf der anderen Seite.

Moventig 12,5 mg Filmtabletten sind in Aluminiumblisterpackungen mit 30 oder 90 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen und mit 30 x 1 oder 90 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Moventig 25 mg Filmtabletten sind in Aluminiumblisterpackungen mit 10, 30 oder 90 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen und mit 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 oder 100 x 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Niederlande

Hersteller

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Morpeth
Northumberland, NE61 3YA
Vereinigtes Königreich

Piramal Pharma Solutions (Dutch) B.V.
Bargelaan 200 u 715
Leiden
2333CW
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.