

Moventig

M R (F)

Kyowa Kirin AB

Filmdragerad tablett 12,5 mg

(Oval, 10,5 x 5,5 mm, rosa tablett. Tabletterna har "nGL" inpräglad på ena sidan och tablettstyrkan på andra sidan.)

Medel vid förstoppning, perifera opioidreceptorantagonister

Aktiv substans:

Naloxegol

ATC-kod:

A06AH03

Läkemedel från Kyowa Kirin AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Moventig filmdragerad tablett 12,5 mg och 25 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för patienter med opioidorsakad
förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Indikationer

Moventig är avsett för behandling av opioidorsakad förstoppning (OIC, opioid-induced constipation) hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel.

För definition på "otillräckligt behandlingssvar på laxermedel", se avsnitt Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll, eller mot någon annan opioidantagonist.

Gastrointestinal obstruktion

Patienter med konstaterad eller misstänkt gastrointestinal (GI) obstruktion, eller patienter som löper ökad risk för recidiverande obstruktion, på grund av risken för GI-perforation (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tillstånd hos patienter med cancersmärta

- Cancerpatienter som löper förhöjd risk för GI-perforation, t.ex. patienter med:
 - underliggande malignitet i GI-kanalen eller peritoneum
 - recidiverande eller avancerad ovarialcancer
 - behandling med vaskulär endotelial tillväxtfaktorhämmare (VEGF-hämmare).

Starka CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. klaritromycin, ketokonazol, itraakonazol eller telitromycin, proteashämmare som ritonavir, indinavir eller sakvinavir, grapefruktjuice i stora mängder), se avsnitt Interaktioner.

Dosering

Dosering

Rekommenderad dos av Moventig är 25 mg en gång dagligen.

Moventig kan användas med eller utan laxermedel. Behandling med Moventig måste upphöra när behandling med systemisk opioid avbryts.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen särskild dosjustering rekommenderas grundat på patientens ålder (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Startdosen för patienter med måttlig eller allvarlig njurinsufficiens är 12,5 mg. Om biverkningar som försämrar tolerabiliteten inträffar ska behandlingen med naloxegol avbrytas. Dosen kan ökas till 25 mg om 12,5 mg tolereras väl av patienten (se avsnitt Farmakokinetik). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen särskild dosjustering behövs för patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning. Säkerhet och effekt har inte

fastställts för patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Farmakokinetik). Läkemedlet rekommenderas inte till patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning.

CYP3A4-hämmare

Startdosen för patienter som tar måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem och verapamil) är 12,5 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 25 mg om 12,5 mg tolereras väl av patienten (se avsnitt Interaktioner).

Ingen dosjustering behövs för patienter som tar svaga CYP3A4-hämmare (t.ex. alprazolam och atorvastatin), se avsnitt Interaktioner.

Patienter med cancerrelaterad smärta

Ingen dosjustering behövs för patienter med cancerrelaterad smärta (se avsnitt Kontraindikationer).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för naloxegol för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

För att patienten ska slippa tarmtömning nattetid rekommenderas att Moventig tas på morgonen.

Moventig ska tas på tom mage, minst 30 minuter före dagens första måltid eller 2 timmar efter dagens första måltid.

För patienter som inte kan svälja tabletten hel kan tabletten krossas till ett pulver och blandas i ett halvt glas vatten (120 ml) och drickas omedelbart. Glaset bör sköljas med ytterligare ett halvt glas vatten (120 ml) och innehållet drickas. Ytterligare information om administrering genom en nasogastrisk sond finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Tillstånd med ökad risk för gastrointestinal perforation

Fall av gastrointestinal (GI) perforation har rapporterats efter godkännandet för försäljning, inklusive dödsfall när naloxegol användes till patienter som löpte ökad risk för GI perforation. Naloxegol får inte användas till patienter med känd eller misstänkt GI-obstruktion, till patienter med ökad risk för recidiverande obstruktion eller till patienter med underliggande cancer som löper risk för GI-perforation (se avsnitt Kontraindikationer).

Försiktighet bör iakttas avseende användning av naloxegol till patienter med tillstånd som skulle kunna leda till ökad känslighet i GI-kanalens slemhinna (t.ex. allvarligt peptiskt sår, Crohns sjukdom, aktiv eller recidiverande divertikulit, infiltrerande GI-maligniteter i eller peritoneala metastaser). Den sammantagna nytta-riskprofilen för varje patient ska beaktas. Patienterna ska rådas att avbryta behandlingen med naloxegol och omedelbart meddela läkaren om de får ovanligt svåra eller ihållande buksmärtor.

Kliniskt betydelsefulla skador på blod-hjärnbarriären

Naloxegol är en perifert verkande my-opioidreceptorantagonist med begränsade möjligheter att nå centrala nervsystemet (CNS). En intakt blod-hjärnbarriär är viktigt för att minimera upptaget av naloxegol i CNS.

Patienter med kliniskt betydelsefulla skador på blod-hjärnbarriären (t.ex. primära hjärntumörer, CNS-metastaser eller andra inflammatoriska tillstånd, aktiv multipel skleros, framskriden Alzheimers sjukdom etc.) har inte deltagit i kliniska studier och det kan finnas en risk att naloxegol kan nå CNS hos dessa patienter. Naloxegol ska förskrivas med försiktighet till dessa patienter, med beaktande av den individuella nytta-riskbalansen och observation av eventuella CNS-effekter, t.ex. symtom på opioidabstinens och/eller interferens med opioidmedierad analgesi.

Vid tecken på opioid-medierad interferens med analgesi eller opioidabstinens ska patienten instrueras att avbryta Moventig-behandlingen och kontakta sin läkare.

Samtidig metadonanvändning

Patienter som tar metadon som primär smärtbehandling har i kliniska studier visat sig ha högre frekvens av GI-biverkningar (t.ex. buksmärtor och diarré) än patienter som inte tar metadon.

I ett fåtal fall sågs symtom som tydde på opioidabstinens hos patienter som tog naloxegol 25 mg och samtidigt tog metadon som smärtbehandling. Detta observerades hos en högre andel av de patienter som tog metadon än de som inte tog metadon.

Patienter som behandlas med metadon för opioidberoende deltog inte i det kliniska utvecklingsprogrammet för naloxegol. Naloxegol ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Gastrointestinala biverkningar

Rapporter om svåra buksmärtor och diarré har förekommit i kliniska studier med en 25 mg-dos, oftast uppträdande kort tid efter behandlingsstarten.

Behandlingsavbrott var vanligare hos patienter som tog en 25 mg-dos än hos patienter som tog placebo, orsakat av diarré (0,7 % för placebo och 3,1 % för naloxegol 25 mg) och buksmärtor (0,2 % respektive 2,9 %). Patienterna ska informeras om att omedelbart rapportera svåra, ihållande eller förvärrade symtom till sin läkare. För patienter som får svåra GI-biverkningar kan man överväga att sänka dosen till 12,5 mg med hänsyn till behandlingsrespons och tolerans hos de enskilda patienterna.

Opioidabstinenssyndrom

Fall av opioidabstinenssyndrom har rapporterats under det kliniska programmet för naloxegol (DSM-5). Opioidabstinenssyndrom definieras som ett kluster av tre eller fler av följande tecken och symtom: Dysfori, illamående eller kräkningar, muskelvärk, ökat tårflöde eller rinnsnuva, dilaterade pupiller eller piloerektion eller svettning, diarré, gäspningar, feber eller insomni. Opioidabstinens utvecklas i typiska fall inom några minuter upp till flera dagar efter administrering av en opioidantagonist. Om opioidabstinenssyndrom misstänks ska patienten avbryta behandlingen med Moventig och kontakta läkaren.

Patienter med kardiovaskulära sjukdomar

I interventionella kliniska studier av naloxegol studerades inte patienter som haft hjärtinfarkt under de senaste sex månaderna, symtomatisk hjärtsvikt, någon annan känd kardiovaskulär sjukdom eller patienter med ett QT-intervall på ≥ 500 msek (se avsnitt Farmakodynamik). Moventig ska användas med försiktighet till dessa patienter.

En QTc-studie av naloxegol utförd på friska frivilliga försökspersoner visade inte på någon förlängning av QT-intervallet (se avsnitt Farmakodynamik).

CYP3A4-inducerare

Naloxegol rekommenderas inte till patienter som tar starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, rifampin och johannesört) (se avsnitt Interaktioner).

CYP3A4-hämmare

För information om samtidig användning av CYP3A4-hämmare, se avsnitt Dosering. 4.3 och 4.5.

Nedsatt njurfunktion

Startdosen för patienter med måttlig eller allvarlig njurinsufficiens är 12,5 mg. Om biverkningar som försämrar tolerabiliteten inträffar ska behandlingen med naloxegol avbrytas. Dosen kan ökas till 25 mg om 12,5 mg tolereras väl av patienten (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Svår leverfunktionsnedsättning

Naloxegol har inte studerats hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning. Användning av naloxegol rekommenderas inte till dessa patienter.

Moventig innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 12,5 mg / 25 mg tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Interaktion med CYP3A4-hämmare och -inducerare

Interaktion med starka CYP3A4-hämmare

I en öppen, icke-randomiserad, fast sekvens-, crossover-studie med tre perioder och tre behandlingar, som utvärderade effekten av flera doser ketokonazol på PK för en singeldos naloxegol, resulterade samtidig administrering av ketokonazol och naloxegol i en 12,9-faldig ökning av AUC för naloxegol (90 % CI: 11,3–14,6) och en 9,6-faldig ökning av $C_{\max}$ för naloxegol (90 % CI: 8,1–11,3), jämfört med vid administrering av enbart naloxegol. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare är därför kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

Grapefruktjuice har klassificerats som en potent CYP3A4-hämmare när det intas i stora mängder. Det finns inga data gällande samtidig användning av naloxegol och grapefruktjuice. Samtidigt intag av grapefruktjuice och naloxegol ska generellt sett undvikas och endast övervägas efter diskussion med hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt Kontraindikationer).

Interaktion med måttliga CYP3A4-hämmare

I en öppen, icke-randomiserad, fast sekvens-, crossover-studie med tre perioder och tre behandlingar, som utvärderade effekten av flera doser diltiazem på PK för en singeldos naloxegol, resulterade

samtidig administrering av diltiazem och naloxegol i en 3,4-faldig ökning av AUC för naloxegol (90 % CI: 3,2–3,7) och en 2,9-faldig ökning av $C_{\max}$ för naloxegol (90 % CI: 2,6–3,1), jämfört med vid administrering av enbart naloxegol.

Därför rekommenderas dosjustering av naloxegol när det administreras samtidigt med andra måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt Dosering). Startdosen för patienter som tar måttliga CYP3A4-hämmare är 12,5 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 25 mg om 12,5 mg tolereras väl av patienten (se avsnitt Dosering).

Ingen dosjustering behövs för patienter som tar svaga CYP3A4-hämmare.

Interaktion med starka CYP3A4-inducerare

I en öppen, icke-randomiserad, fast sekvens-, crossover-studie med tre perioder och tre behandlingar som utvärderade effekten av flera doser rifampin på PK för en singeldos naloxegol, resulterade samtidig administrering av rifampin och naloxegol i en minskning av AUC för naloxegol på 89 % (90 % CI: 88 %–90 %) och en minskning av $C_{\max}$ för naloxegol på 76 % (90 % CI: 69 %–80 %), jämfört med när enbart naloxegol administrerades. Moventig rekommenderas därför inte till patienter som tar starka CYP3A4-inducerare (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Interaktion med P-gp-hämmare

I en dubbelblind, randomiserad, tvådelad, crossover-studie utförd vid ett studiecentrum utvärderades effekten av kinidin på farmakokinetiken för naloxegol och effekten av samtidig administrering av naloxegol och kinidin på morfininducerad mios hos friska frivilliga försökspersoner. Samtidig administrering av

P-gp-hämmaren kinidin resulterade i en 1,4-faldig ökning av AUC för naloxegol (90 % CI: 1,3–1,5) och en 2,4-faldig ökning av $C_{\max}$ för naloxegol (90 % CI: 2,2–2,8). Samtidig administrering av naloxegol och kinidin motverkade inte den morfininducerade miosen, vilket tyder på att hämning av P-gp inte orsakar någon betydelsefull förändring av naloxegols förmåga att korsa blod-hjärnbarriären när det ges i terapeutiska doser.

Eftersom effekten av P-gp-hämmare på farmakokinetiken för naloxegol var liten i jämförelse med effekten av CYP3A4-hämmare, ska dosrekommendationerna för Moventig när det ges samtidigt med läkemedel som hämmar både P-gp och CYP3A4 baseras på typen av CYP3A4-hämmare (stark, måttlig eller svag).

Interaktion med andra opioidantagonister

Användning av naloxegol tillsammans med andra opioidantagonister (t.ex. naltrexon, naloxon) ska undvikas på grund av eventuell förstärkt opioidreceptorantagonism och ökad risk för opioidabstinens.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av naloxegol till gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter när den systemiska exponeringen var flera gånger högre än den terapeutiska exponeringen (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Det finns en teoretisk risk för opioidabstinens hos fostret när en opioidreceptorantagonist används av modern, om hon samtidigt behandlas med en opioid. Naloxegol rekommenderas därför inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om naloxegol utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska data på råttor har visat att naloxegol utsöndras i mjölk (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

I terapeutiska doser utsöndras de flesta opioider (t.ex. morfin, meperidin och metadon) i bröstmjolk i minimala mängder. Det finns en teoretisk risk att naloxegol kan framkalla opioidabstinens hos ett spädbarn som ammas om modern tar en opioidreceptoragonist. Läkemedlet rekommenderas därför inte till ammande mödrar.

Fertilitet

Effekten av naloxegol på fertiliteten hos människa har inte studerats. Naloxegol hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor vid perorala doser på upp till 1 000 mg/kg per dag (mer än 1 000 högre än terapeutisk exponering (AUC) hos människa vid den rekommenderade dosen 25 mg/dag).

Trafik

Moventig har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I sammanslagna data från kliniska studier är de oftast rapporterade biverkningarna av naloxegol ($\geq 5\%$): buksmärtor, diarré,

illamående, huvudvärk och flatulens. De flesta av de gastrointestinala biverkningarna graderades som lindriga eller måttliga, uppträdde tidigt under behandlingen och gick tillbaka vid fortsatt behandling. De rapporterades ofta åtföljas av någon form av krampbesvär.

Tabell över biverkningar

Biverkningar delas in efter frekvens och organsystem. Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar indelade efter organklass och frekvens

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Nasofaryngit			
Immunsystemet					Överkänslighet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk	Opioidabstinens-syndrom		
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärta r ^a , diarré				Gastrointestinal perforation (se

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		Flatulens, illamående, kräkningar			avsnitt Varningar och försiktighet)
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros			

OBS: Urvalet av biverkningar och deras frekvens baseras på 25 mg-dosen.

^a Enligt rekommenderad terminologi i MedDRA för: "buksmärta", "övre buksmärta", "nedre buksmärta" och "gastrointestinal smärta".

Beskrivning av utvalda biverkningar

Opioidabstinenssyndrom

Upptaget av naloxegol över blod-hjärnbarriären är minimalt i terapeutiska doser. Hos en del patienter har emellertid en konstellation av symtom rapporterats som påminner om opioidabstinenssyndrom. De flesta observerades kort efter den första administreringen av läkemedlet och var av lindrig eller måttlig intensitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka

läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Naloxegoldoser på upp till 1 000 mg har administrerats till friska frivilliga försökspersoner i kliniska studier. En potentiell CNS-effekt (reverserad opioidinducerad mios, mätt med pupillometri) sågs hos 1 försöksperson i 250 mg-gruppen och 1 försöksperson i 1 000 mg-gruppen. I en klinisk studie med patienter med OIC var en daglig dos om 50 mg kopplad till ökad incidens av intolerabla gastrointestinala effekter (främst buksmärtor).

Det finns ingen antidot mot naloxegol och dialys befanns i en klinisk studie av patienter med njursvikt vara ineffektivt för eliminering av substansen.

Om en patient som står på opioidbehandling får en överdos av naloxegol ska patienten observeras noga avseende tecken på opioidabstinens eller reverserad centralanalgetisk effekt. Vid känd eller misstänkt överdosering av naloxegol ska såväl symtomatisk behandling som kontroll av vitala funktioner sättas in.

Pediatrisk population

Användning av naloxegol i den pediatrika populationen har inte studerats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Naloxegol är ett pegylerat derivat av my-opioidreceptorantagonisten naloxon. Pegylering minskar naloxegols passiva permeabilitet och gör också att substansen blir ett substrat för P-gp-transportproteinet. Tack vare sämre permeabilitet och ökad efflux av naloxegol över blod-hjärnbarriären, som hör samman med egenskaperna som P-gp-substrat, är naloxegols penetrering till CNS minimal.

In vitro-studier visar att naloxegol är en helt neutral antagonist till my-opioidreceptorn. Naloxegol verkar genom att bindas till my-opioidreceptorer i den gastrointestinala (GI) kanalen och riktas mot de underliggande orsakerna till opioidorsakad förstoppning (dvs. lägre motilitet i magtarmkanalen, hypertonicitet och ökad vätskeabsorption efter långtidsbehandling med en opioid).

Naloxegol fungerar som en perifert verkande my-opioidreceptorantagonist i GI-kanalen och minskar därmed de förstoppande effekterna av opioider utan att påverka den opioidmedierade analgetiska effekten på centrala nervsystemet.

Hjärtelektrofysiologi

I en grundlig QT-QTc-studie, utförd enligt ICH E14-riktlinjen, sågs inga kliniskt betydelsefulla förändringar av HR, RR, QT-, PR- eller QRS-intervall eller T-vågens morfologi. Det observerades inte heller några säkerhets- eller tolerabilitetsproblem i denna studie upp till den högsta dos som gavs (150 mg). Enligt ICH E14-riktlinjen betraktas detta som en definitivt negativ grundlig QT/QtC-studie.

Klinisk effekt och säkerhet

OIC hos patienter med icke-cancerrelaterad smärta

Effekt och säkerhet hos naloxegol till patienter med OIC och icke-cancerrelaterad smärta har fastställts i två reproducerade dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier (Kodiac 4 och Kodiac 5). Patienter som tog orala opioider i en dos på minst 30 morfinmilligramekvivalenter (mme) per dag i minst fyra veckor före enrolleringen och med egenrapporterad OIC deltog i studierna.

OIC bekräftades genom en två veckor lång inkörningsperiod ("run in") och definierades som färre än tre spontana tarmtömningar per vecka i genomsnitt, med förstoppningssymtom i minst 25 % av tarmtömningarna. Patienterna fick inte använda andra laxermedel än bisakodyl vid behov om de inte haft tarmtömning på 72 timmar. Spontan tarmtömning definierades som en tarmtömning utan att något vid behov-laxermedel tagits under de senaste 24 timmarna.

Patienter med en smärtpoäng på en numerisk skattningsskala (NRS, Numeric Rating Scale) på 7 eller högre studerades inte på grund av risken för att effekten skulle störas av okontrollerad smärta. Patienter som vid screening hade en QTcF >500 msek, hade haft en hjärtinfarkt under de senaste sex månaderna före randomiseringen, hade symtom på kongestiv hjärtsvikt, eller hade någon annan känd kardiovaskulär sjukdom, exkluderades från de kliniska studierna.

Patienter med måttlig eller svår leversvikt (Child-Pugh klass B eller C) exkluderades från de kliniska fas III-studierna (Kodiac 4 och 5). Naloxegol har därför inte studerats hos OIC-patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning.

Båda de kliniska studierna hade tillräcklig styrka och var stratifierade så att minst 50 % av patienterna som randomiserats till respektive behandlingsarm uppfyllde baslinjekriterierna för att kategoriseras som otillräcklig respons på laxermedel (LIR).

Definition av otillräcklig respons på laxermedel

För att kategoriseras som LIR, måste patienterna under de två veckorna som föregick det första studiebesöket ha rapporterat samtidiga OIC-symtom av minst måttlig allvarlighetsgrad medan de tog laxermedel av minst en laxermedelsklass, under minst fyra dagar före studien.

Effekt

Respons under 12 veckor i LIR-gruppen

Effekten och dess varaktighet uppmättes i det primära effektmåttet som respons på naloxegol under den 12 veckor långa behandlingsperioden, definierat som >3 spontana tarmtömningar per vecka och en förändring från baslinjen på >1 tarmtömning per vecka under minst nio av de 12 studieveckorna och tre av de senaste fyra veckorna. Det första av de tre sekundära effektmåten var andelen patienter som nådde effektdefinitionen i LIR-undergruppen.

Man såg en statistiskt signifikant skillnad avseende andelen patienter som uppnådde effektdefinitionen för 25 mg-dosen jämfört med placebo för LIR-undergruppen i Kodiak 4 ($p=0,002$) och Kodiak 5 ($p=0,014$). Under multiplicitetstestning observerades statistiskt signifikans för 12,5 mg-gruppen jämfört med placebo i LIR-undergruppen i Kodiak 4 ($p=0,028$) men inte i Kodiak 5 ($p=0,074$). I Kodiak 4 var andelen patienter som uppnådde

effektdefinitionen i LIR-undergruppen 26,8 % för placebo-, 42,6 % för 12,5 mg- och 48,7 % för 25 mg-gruppen, medan motsvarande andel patienter som uppnådde effektdefinitionen i Kodiak 5 var 31,4 %, 42,4 % och 46,8 %. I sammanslagna data från Kodiak 4 och Kodiak 5 var andelen patienter som uppnådde effektdefinitionen i LIR-undergruppen 30,1 % för placebo, 42,5 % för 12,5 mg-dosen och 47,7 % för 25 mg-dosen. Relativ risk (95 % CI) för behandlingseffekter i jämförelse med placebo var 1 410 (1 106; 1 797) och 1 584(1 253; 2 001) för 12,5 mg- respektive 25 mg-grupperna.

Respons under 12 veckor hos patienter med otillräcklig respons på minst två laxermedelsklasser

Responsen på naloxegol under 12 veckor testades i en undergrupp patienter med otillräcklig respons på minst två laxermedelsklasser, vilket motsvarar ungefär 20 % av randomiserade patienter. I en sammanslagen analys av Kodiak 4 och Kodiak 5 (90 patienter i placebogrupperna, 88 patienter i 12 mg-gruppen och 99 patienter i 25 mg-gruppen) sågs högre andel patienter som uppnådde effektdefinitionen i denna population för 25 mg-dosen än för placebo ($p=0,040$). Andelen patienter som uppnådde effektdefinitionen var för denna population 30,0 % för placebo, 44,3 % för 12,5 mg och 44,4 % för 25 mg.

Tid till första spontana tarmtömning

Tiden till första spontana tarmtömning efter att den första dosen tagits i LIR-undergruppen var kortare för 25 mg-dosen än för placebo i Kodiak 4 ($p<0,001$) och Kodiak 5 ($p=0,002$). Även 12,5 mg-dosen gav i LIR-undergruppen kortare tid till första spontana tarmtömning efter den första dosen vid jämförelse med placebo i Kodiak 4 ($p=0,002$) och Kodiak 5 ($p<0,001$). I Kodiak 4

var mediantiden till den första spontana tarmtömningen efter den första dosen 43,4 timmar för placebo, 20,6 timmar för 12,5 mg och 5,4 timmar för 25 mg. I Kodiak 5 var motsvarande tider till första spontana tarmtömning efter den första dosen 38,2, 12,8 och 18,1 timmar.

Genomsnittligt antal dagar per vecka med minst en spontan tarmtömning

Man såg ett ökat genomsnittligt antal dagar per vecka med minst en spontan tarmtömning i LIR-undergruppen för 25 mg-dosen i Kodiak 4 och Kodiak 5 ($p < 0,001$ i båda studierna) och även för 12,5 mg-dosen ($p = 0,006$ i båda studierna).

Förbättring av OIC-symtom

De patienter i LIR-undergruppen som fick 25 mg-dosen, fick en underlättad krystning (Kodiak 4 $p = 0,043$, Kodiak 5 $p < 0,001$). Avföringens konsistens i LIR-undergruppen, bedömd enligt Bristolskalan, förbättrades i Kodiak 5 i jämförelse med placebo ($p < 0,001$) men inte i Kodiak 4 ($p = 0,156$). I LIR-undergruppen ökade 25 mg-dosen det genomsnittliga antalet dagar per vecka med minst 1 fullständig spontan tarmtömning (CSBM) jämfört med placebo, i båda studierna (Kodiak 4 $p = 0,002$, Kodiak 5 $p < 0,001$).

Effektmått för symtomrespons

"Symtomrespons" definierades som både uppfyllande av responskriterierna vid vecka 12 samt förbättring av i förväg specificerade OIC-symtom och inga försämrade symtom. I LIR-undergruppen ökade 25 mg-dosen andelen patienter som uppnådde effektdefinitionen i båda studierna jämfört med placebo (Kodiak 4 $p = 0,001$, Kodiak 5 $p = 0,005$). Andelen patienter som uppnådde effektdefinitionen i LIR-undergruppen var i Kodiak 4

24,6 % för placebo, 36,5 % för 12,5 mg och 45,3 % för 25 mg. Andelen patienter som uppnådde effektdefinitionen i Kodiak 5 var 25,6 %, 33,6 % och 42,7 %.

Frågeformulär för patientbedömning av förstoppningssymtom (PAC-SYM)

Naloxegol 25 mg resulterade i LIR-undergruppen i större förbättring (förändring från baslinjen) av patientbedömda förstoppningssymtom (PAC-SYM) totalt i jämförelse med placebo i båda studierna vid vecka 12 (Kodiak 4 $p=0,023$, Kodiak 5 $p=0,002$). Även 12,5 mg-dosen gav i LIR-undergruppen större förbättring av totalt PAC-SYM vecka 12 i jämförelse med placebo i båda studierna ($p=0,020$ respektive $p=0,001$). Naloxegol 25 mg resulterade vecka 12 även i större förbättring än placebo (förändring från baslinjen) av PAC-SYM-skalans poäng för rektala symtom ($p=0,004$ i Kodiak 4 och $p<0,001$ i Kodiak 5) och avföringssymtom i Kodiak 4 ($p=0,031$) och Kodiak 5 ($p<0,001$). Ingen relevant inverkan på buksymtom sågs i någon av studierna ($p=0,256$ i Kodiak 4 och $p=0,916$ i Kodiak 5).

Potential för interferens med opioidmedierad analgesi

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader mellan naloxegol 12,5 mg, 25 mg och placebo vad gällde genomsnittlig smärtintensitet, daglig opioiddos och opioidabstinens under 12-veckorsstudien.

I de kliniska 12-veckorsstudierna (Kodiak 4 och 5), var frekvensen biverkningar i form av ryggsmärta 4,3 % för naloxegol 25 mg och 2,0 % för placebo. Smärtor i extremiteterna förekom hos 2,2 % för naloxegol 25 mg och 0,7 % för placebo. I en studie av långsiktig säkerhet (Kodiak 8) förekom ryggsmärtor med frekvensen 8,9 % för

naloxegol 25 mg och 8,8 % för standardbehandling. När det gällde smärta i extremiteterna var frekvensen för naloxegol 25 mg 3,5 % medan den för standardbehandlingen var 3,3 %.

Säkerhet och tolerabilitet under en förlängningsperiod om 12 veckor

Kodiac 7 var en förlängningsstudie om 12 veckor där patienter från Kodiac 4 fortsatte med samma blindade behandling i ytterligare 12 veckor (placebo, naloxegol 12,5 mg eller 25 mg dagligen). Det primära syftet var att jämföra säkerhet och tolerabilitet i de tre behandlingsgrupperna i ytterligare 12 veckor (i tillägg till de data som erhöles i Kodiac 4) med användning av beskrivande statistik. I denna studie var naloxegol i doserna 12,5 mg och 25 mg generellt sett säkra och väl tolererade i jämförelse med placebo, för behandling av patienter med opioidinducerad förstoppning och icke-cancerrelaterad smärta.

I samtliga behandlingsgrupper, även placebo, kvarstod de förbättringar på PAC-SYM-skalan i Kodiac 7 som observerats i Kodiac 4.

Långsiktig säkerhet och tolerabilitet

Kodiac 8 var en 52 veckor lång, multicenter, öppen, randomiserad säkerhets- och tolerabilitetsstudie i fas III med parallella grupper, där man jämförde naloxegol och standardbehandling av opioidorsakad förstoppning hos patienter med icke-cancerrelaterad smärta. Det primära syftet var att bedöma långsiktig säkerhet och tolerabilitet hos naloxegol 25 mg i jämförelse med standardbehandlingen och med användning av beskrivande statistik.

Patienter som var lämpliga att delta randomiserades 2:1 till att få antingen naloxegol 25 mg dagligen eller vanlig standardbehandling för opioidorsakad förstoppning under 52 veckor. De patienter som randomiserades till standardbehandling följde en laxeringsregim mot opioidorsakad förstoppning som bestämdes av prövaren enligt bästa kliniska omdöme, dock uteslöts perifera my-opioidreceptorantagonister.

Av de 844 patienterna som randomiserades fullföljde 61,1 % studien (definierat som genomfört uppföljningsbesök två veckor efter den 52 veckor långa behandlingsperioden). I denna studie exponerades totalt 393 patienter för naloxegol 25 mg under sex månader och 317 patienter under 12 månader, vilket uppfyllde de angivna exponeringskraven.

Långtidsexponering för naloxegol 25 mg, i upp till 52 veckor, var generellt sett säker och väl tolererad vid behandling av patienter med opioidorsakad förstoppning och icke-cancerrelaterad smärta. Under den 52 veckor långa behandlingsperioden sågs inga viktiga oväntade skillnader i säkerhet och tolerabilitet mellan gruppen som fick 25 mg och gruppen som fick vanlig standardbehandling.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Moventig för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för opioidorsakad förstoppning(information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter peroral administrering absorberas naloxegol snabbt och når maximal koncentration ($C_{\max}$) inom kortare tid än två timmar. Hos de flesta försökspersonerna sågs ett sekundärt max-värde för naloxegolkoncentrationen cirka 0,4 till 3 timmar efter det första max-värdet. Enterohepatisk recirkulation kan vara en förklaring till detta eftersom omfattande biliär utsöndring observerades hos råtta.

Effekten av föda: En måltid med högt fettinnehåll ökade omfattningen och hastigheten av upptaget av naloxegol. $C_{\max}$ och AUC (arean under kurvan för plasmakoncentration-tid) ökade med cirka 30 % respektive 45 %.

Naloxegol som en krossad tablett blandad i vatten, given peroralt eller administrerad genom en nasogastrisk (NG) sond in i magen, är bioekvivalent med hela tabletten, med en median- $t_{\max}$ på 0,75 och 1,50 timmar (intervall 0,23 till 5,02 timmar) för den krossade tabletten given peroralt respektive den krossade tabletten administrerad genom en nasogastrisk sond.

Distribution

Genomsnittlig skenbar distributionsvolym under slutfasen (V_z/F) hos friska frivilliga försökspersoner varierade från 968 till 2 140 l i samtliga dosgrupper och studier. Resultat från en QWBA-studie (Quantitative Whole Body Autoradiography) på råtta och avsaknaden av antagonism mot opiateffekterna på CNS hos människa vid naloxegoldoser under 250 mg visar på minimal distribution av naloxegol till CNS. Naloxegols plasmaproteinbindning hos människa var låg och fraktionen obunden substans varierade mellan 80 % och 100 %.

Metabolism

I en massbalansstudie på människa kunde 6 metaboliter identifieras i plasma, urin och faeces. Dessa metaboliter stod för mer än 32 % av den administrerade dosen och bildades genom N-dealkylering, O-demetylering, oxidation och partiell förlust av PEG-kedjan. Ingen av metaboliterna förekom i >10 % av plasmakoncentrationen för modersubstans eller totalt för modersubstans- och metabolitrelaterat material.

Eliminering

Efter peroral administrering av radiomärkt naloxegol återfanns 68 % av den totalt administrerade dosen i faeces och 16 % i urinen. Modersubstansen naloxegol utsöndrades i urinen till mindre än 6 % av den totala administrerade dosen. Renal utsöndring är en obetydlig elimineringsväg för naloxegol.

I kliniska farmakologiska studier varierade halveringsdosen för naloxegol i terapeutiska doser från 6 till 11 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

För de olika doserna ökade maximal plasmakoncentration och AUC på ett dosproportionellt, eller ungefär dosproportionellt, sätt.

Särskilda populationer

Ålder och kön

Ålder har liten inverkan på farmakokinetiken hos naloxegol (AUC ökar med cirka 0,7 % för varje år). Inga dosjusteringar rekommenderas för äldre patienter. Patienter över 65 år har deltagit i de kliniska fas III-studierna.

Kliniska studier av naloxegol omfattade inte tillräckligt många patienter i åldern 75 år och äldre för att man ska kunna bedöma om dessa patienters behandlingssvar skiljer sig från yngre patienters. Baserat på den aktiva substansens verkningsätt finns det dock inga teoretiska orsaker till att dosen skulle behöva justeras för dessa patienter.

Dosrekommendationer för patienter med måttlig till allvarlig njursvikt finns i avsnitt Dosering.

Farmakokinetiken hos naloxegol påverkas inte av patientens kön.

Etnicitet

Patientens etnicitet har liten inverkan på farmakokinetiken hos naloxegol (omkring 20 % sänkning av AUC för naloxegol hos andra grupper i jämförelse med kaukasier). Ingen dosjustering behövs.

Kroppsvikt

Naloxegolexponeringen ökade med högre vikt, dock bedömdes skillnaderna i exponering inte som kliniskt relevanta.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom renal clearance är en obetydlig elimineringsväg för naloxegol, oavsett svårighetsgrad (dvs. måttlig, allvarlig eller terminal njursvikt), var inverkan av nedsatt njurfunktion på naloxegols farmakokinetik minimal hos de flesta försökspersonerna. Hos två av åtta patienter (i såväl gruppen med måttlig som med allvarlig njurfunktionsnedsättning, dock inte i gruppen med terminal njursvikt) sågs upp till 10-faldiga ökningar

av exponeringen för naloxegol. Hos dessa patienter kan nedsatt njurfunktion ha en negativ inverkan på andra elimineringsvägar (nedbrytning i lever/tarm, etc.) och leda till högre exponering.

Startdosen för patienter med måttlig eller allvarlig njurinsufficiens är 12,5 mg. Om biverkningar som försämrar tolerabiliteten inträffar ska behandlingen med naloxegol avbrytas. Dosen kan ökas till 25 mg om 12,5 mg tolereras väl av patienten (se avsnitt Dosering).

Exponeringen för naloxegol vid terminal njursjukdom (ESRD) hos patienter med hemodialys var jämförbar med den hos friska frivilliga personer med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Mindre än 20 % sänkning av AUC och 10 % sänkning av $C_{\max}$ observerades hos patienter med lindrig och måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass A och B).

Effekten av allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass C) på naloxegols farmakokinetik har inte undersökts. Läkemedlet rekommenderas inte till patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning.

Pediatrik population

Farmakokinetiken hos naloxegol har inte studerats i den pediatrika populationen.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa.

Studier av embryofetal utveckling har utförts på råtta och kanin. En potentiellt behandlingsrelaterad ökning av incidensen av skelettavvikelsen tvådelat kotcentrum och ett enstaka foster med anorkism sågs vid den högsta prövade dosen i en embryofetal utvecklingsstudie på råtta. En eventuellt behandlingsrelaterad skelettmissbildning i form av sammanväxta kotbågar noterades vid den högsta prövade dosen i en embryofetal utvecklingsstudie på kanin, utan toxicitet hos moderdjuret. I en separat pre- och postnatal utvecklingsstudie på råtta var kroppsvikten hos avkomman av hankön lägre efter att moderdjuret fått den höga dosen. Samtliga dessa effekter sågs endast vid exponeringar som väl översteg maximal exponering hos människa, vilket tyder på ringa relevans för klinisk användning.

Karcinogenicitetsstudier på naloxegol har utförts på råtta och mus. Hos hanrättor observerades en dosrelaterad ökning av Leydigcelladenom och interstitiell cellhyperplasi vid exponeringar som låg väl över den maximala exponeringen hos människa. De observerade neoplastiska förändringarna är väl kända hormonellt och centralt medierade effekter hos råtta som inte är relevanta för människor.

Studier av diande rättor har visat att naloxegol utsöndras i mjölk.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Moventig 12,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller naloxegoloxalat motsvarande 12,5 mg naloxegol.

Moventig 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller naloxegoloxalat motsvarande 25 mg naloxegol.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

mannitol (E421)
mikrokristallin cellulosa (E460)
kroskarmellosnatrium (E468)
magnesiumstearat (E470b)
propylgallat (E310)

Tablettdragering

hypromellos (E464)
titandioxid (E171)
makrogol (E1521)
röd järnoxid (E172)
svart järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Naloxegol

Miljörisk: Användning av naloxegol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Naloxegol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Naloxegol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Naloxegol oxalate is a once-daily, peripherally-acting mu-opioid receptor antagonist used for the treatment of opioid-induced constipation in adult patients.

Naloxegol oxalate is the active pharmaceutical ingredient in the Kyowa Kirin product Moventig.

Following oral administration, 68% of the dose is excreted in the faeces, and 16% in the urine. Unchanged naloxegol oxalate excreted in the urine accounts for less than 6% of the total administered dose.

Naloxegol oxalate is not readily biodegradable and is not predicted to bioaccumulate in aquatic organisms.

Based on the result of the octanol water partitioning coefficient study, it is unlikely that naloxegol will bioaccumulate in aquatic organisms.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

$PEC/PNEC = 8.52 \cdot 10^{-4} / 200 = 4.26 \cdot 10^{-6}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of Naloxegol Oxalate has been considered to result in insignificant environmental risk."

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula: $PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 109 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$

$PEC = 8.52 \cdot 10^{-4} \mu\text{g/L}$

Where:

A = 5.60243 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA).

R = X % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = 9×10^6

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default)

(Note: Whilst Naloxegol oxalate is metabolised in the body, little is known about the ecotoxicity of the metabolites. Hence, as a worst case, for this calculation, it is assumed that 100% of excreted metabolites have the same ecotoxicity as Naloxegol oxalate)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Study Type	Method	Result	Reference
Activated sludge, respiration inhibition test	OECD209	3 hour $EC_{50} > 100$ mg/L 3 hour NOEC = 100 mg/L	1
Toxicity to green algae, <i>Pseudokirchinella subcapitata</i> , growth inhibition test	OECD201	72 hour EC_{50} (growth rate) = 120 mg/L 72 hour NOEC (growth rate) = 38 mg/L	2
	OECD211		3

Long-term toxicity to <i>Daphnia magna</i>		21 day LOEC (reproduction and length) = 100 mg/L 21 day NOEC (reproduction and length) = 32 mg/L	
Fish early-life stage toxicity with fathead minnow, <i>Pimephales promelas</i>	OECD210	32 day LOEC (hatch, survival, length and dry weight) > 2.0 mg/L 32 day NOEC (hatch, survival, length and dry weight) = 2.0 mg/L	4
Long-term toxicity to <i>Chironomus riparius</i>	OECD218	28 day NOEC (development rate, total emergence, sex ratio) = 10 mg/kg dry sediment 28 day LOEC (development rate, total emergence, sex	5

		ratio) > 10 mg/kg dry sediment	
--	--	--------------------------------------	--

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. Therefore, the PNEC is based on the lowest NOEC value 2 mg/L (equivalent to 2,000 µg/L) which was reported for *Pimephales promelas* and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance

$$\text{PNEC} = 200 \mu\text{g/L}$$

Degradation

Naloxegol is potentially persistent.

Study Type	Method	Result	Reference
Aerobic biodegradation	OECD301B	0.7% mineralisation Not readily biodegradable	6
Adsorption/desorption to sludge	OPPTS 835.1110	$K_{d\text{sludge(ads)}} = 253$	7
Aerobic transformation in aquatic sediment systems	OECD308	Naloxegol oxalate disappeared quickly from the overlying water in both the high	8

		and low organic carbon sediments, with half lives of 3.8 and 2.6 days. The results indicate that Naloxegol oxalate is unlikely to persist in aqueous systems, but is likely to become irreversibly bound to sediment, and to be biologically unavailable. The highest K_d value determined in the study, 120, was for the high organic sediment.	
Multi-matrix adsorption	Based on OECD 106	Mean K_d: -Soil and 0.01M CaCl₂ solution = 19.5 L/Kg	9

		-High organic sediment and natural water = 1039 L/Kg -Low organic sediment and natural water = 118 L/Kg Post digester sludge and phosphate buffer = 93 L/Kg	
--	--	---	--

Kd= Distribution coefficient for adsorption

Bioaccumulation

Naloxegol oxalate has low potential for bioaccumulation

Study Type	Method	Result	
Octanol-water distribution coefficient	OECD107	pH 5 $\log D_{ow} < -0.326$ pH 7 $\log D_{ow} = -0.643$ pH 9 $\log D_{ow} = 0.874$	10
Water solubility	OECD105	pH 5, 7 and 9 $> 1000 \text{ mg/L}$	11
Hydrolysis	OECD111	$<10\%$ hydrolysis at 120 hours (pH 5, 7 and 9)	12

		Hydrolytically stable	
--	--	-----------------------	--

Since $\log D_{ow} < 4$ at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Following oral administration, 68% of the dose is excreted in the faeces, and 16% in the urine. Unchanged naloxegol oxalate excreted in the urine accounts for less than 6% of the total administered dose.

References

1. ¹⁴CNKTR-118: Adsorption to activated sludge. July 2012. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0662/B.
2. NKTR-118: Determination of toxicity to the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. January 2012. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0565/B.
3. NKTR-118 Determination of effects on reproduction to *Daphnia magna*. April 2012. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0584/B.
4. NKTR-118: Determination of the effects on the Early-life Stage of the Fathead minnow (*Pimephales promelas*). March 2012. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0582/B.

5. [^{14}C]NKTR-118: Determination of the effects in a water-sediment system on the emergence of *Chironomus riparius* using spiked sediment. May 2012. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0649/B.
6. [^{14}C]NKTR-118: 28 day ready biodegradation, modified OECD 301B. May 2013. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0838/B.
7. ^{14}C KNKTR-118: Adsorption to activated sludge. July 2012. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0662/B.
8. NKTR-118: Aerobic transformation in aquatic sediment system - Final report. October 2013. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0778/B.
9. ^{14}C KNKTR-118: Multimatrix adsorption study. July 2012. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0678/B.
10. NKTR-118: Determination of the Partition Coefficient (octanol/water): Shake Flask Method. July 2013. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0862/B.
11. NKTR-118: Determination of Water Solubility. October 2011. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0551/B.
12. NKTR-118: Determination of hydrolysis as a function of pH: Prelim. November 2011. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report Number BR0556/B

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet kan också administreras genom en nasogastrisk (NG) sond (CH8 eller större). Tabletten krossas då till ett pulver och blandas med vatten (120 ml). Det är viktigt att spola igenom NG-sonden med vatten efter administrering av blandningen.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Moventig 12,5 mg filmdragerad tablett (tablett)

Oval, 10,5 x 5,5 mm, rosa tablett.

Moventig 25 mg filmdragerad tablett (tablett)

Oval, 13 x 7 mm, rosa tablett

Tabletterna har "nGL" inpräglad på ena sidan och tablettstyrkan på andra sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 12,5 mg Oval, 10,5 x 5,5 mm, rosa tablett.

Tabletterna har "nGL" inpräglad på ena sidan och tablettstyrkan på andra sidan.

30 styck blister, 751:92, (F)

30 styck blister, *tillhandahålls ej*

90 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 25 mg Oval, 13 x 7 mm, rosa tablett.

Tabletterna har "nGL" inpräglad på ena sidan och tablettstyrkan på andra sidan.

10 x 1 styck blister, 282:14, (F)

30 x 1 styck blister, 751:92, (F)

90 x 1 styck blister, 2158:28, (F)

10 styck blister, *tillhandahålls ej*

30 styck blister, *tillhandahålls ej*

90 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*