

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.

Én ml inneholder 20 mg metylnaltreksonbromid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar oppløsning, fargeløs til lysegul, så godt som fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Relistor er indisert for behandlingen av opioidindusert forstoppelse når respons på avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig hos voksne pasienter, 18 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med kronisk smerte (unntatt pasienter som får palliativ behandling og har langtkommen sykdom)

Anbefalt dose av metylnaltreksonbromid er 12 mg (0,6 ml oppløsning) subkutant, etter behov, gitt som minst 4 doser ukentlig, opptil én gang daglig (7 doser ukentlig).

Hos disse pasientene bør behandlingen med vanlige avføringsmidler bli stoppet når behandlingen med Relistor startes (se pkt. 5.1).

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom (pasienter som får palliativ behandling)

Anbefalt dose av metylnaltreksonbromid er 8 mg (0,4 ml oppløsning) (for pasienter som veier 38–61 kg) eller 12 mg (0,6 ml oppløsning) (for pasienter som veier 62–114 kg).

Vanlig doseringsplan er en enkeltdose annenhver dag. Doser kan også gis med lengre intervall, etter klinisk behov.

Pasienter kan få to påfølgende doser med 24 timers mellomrom kun når det ikke har vært noen respons (avføring) på dosen dagen før.

Pasienter med en vekt som faller utenfor områdene bør doseres med 0,15 mg/kg. Injeksjonsvolumet for disse pasientene skal beregnes som følger:

Dose (ml) = pasientvekt (kg) x 0,0075

Hos pasienter som får palliativ behandling er Relistor lagt til vanlig avførende behandling (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det anbefales ingen dosejustering som følge av alder (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) bør dosen av metylnaltreksonbromid reduseres fra 12 mg til 8 mg (0,4 ml oppløsning) for de som veier mellom 62 og 114 kg. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en vekt som faller utenfor intervallet 62–114 kg (se pkt. 5.2), må redusere mg/kg-dosen med 50 %. Disse pasientene bør bruke Relistor-hetteglass og ikke den ferdigfylte sprøyten. Det foreligger ingen data fra pasienter med terminal nyresvikt i dialyse, og metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C), og metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av metylnaltreksonbromid hos barn under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Relistor gis som en subkutan injeksjon.

Det anbefales å variere injeksjonssted. Det er ikke anbefalt å injisere i områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.

De tre områdene på kroppen som anbefales for injeksjon av Relistor, er lårene, magen og overarmene.

Relistor kan injiseres uten å ta hensyn til matinntak.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med kjent eller mistenkt mekanisk gastrointestinal obstruksjon, pasienter med økt risiko for tilbakevendende obstruksjon eller pasienter med akutt kirurgisk abdomen er kontraindisert på grunn av risikoen for gastrointestinal perforasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlighetsgrad og forverrede symptomer

Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere alvorlige, vedvarende og/eller forverrede symptomer.

Hvis det oppstår alvorlig eller vedvarende diaré under behandlingen, bør pasienter rådes til å avbryte behandlingen med metylnaltreksonbromid og konsultere legen sin.

Forstoppelse som ikke er relatert til opioidbruk

Metylnaltreksonbromids aktivitet er undersøkt hos pasienter med forstoppelse induisert av opioider. Relistor bør derfor ikke brukes til behandling av pasienter med forstoppelse som ikke er relatert til opioidbruk.

Raskt innsettende avføring

Data fra kliniske studier indikerer at behandling med metylnaltreksonbromid kan gi raskt innsettende (innen 30 til 60 minutter i gjennomsnitt) avføring.

Varighet av behandlingen

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom

Metylnaltreksonbromidbehandling hos voksne pasienter med langtkommen sykdom er ikke undersøkt i kliniske studier i mer enn 4 måneder, og bør derfor kun brukes i en begrenset periode (se pkt. 5.1).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller dialysekrevene terminal nyresvikt (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale (GI) forhold og GI perforasjon

Bruk metylnaltreksonbromid med forsiktighet hos pasienter med kjente eller mistenkte lesjoner i GI-traktus.

Bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med kolostomi, peritonealkateter, aktiv divertikkelsykdom eller avføringsblokkering er ikke studert. Derfor skal Relistor kun administreres med forsiktighet hos disse pasientene.

Tilfeller av gastrointestinal (GI) perforasjon er rapportert i perioden etter godkjenning etter bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med tilstander som kan knyttes til lokalisert eller diffus reduksjon av strukturell integritet i veggen i GI-traktus (f.eks. magesår, pseudoobstruksjon (Ogilvies syndrom), divertikkelsykdom, infiltrerende maligniteter i GI-traktus eller peritoneale metastaser). Den totale nytte-risikoprofilen skal tas i betraktning ved bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter som har disse tilstandene eller andre tilstander som kan føre til nedsatt integritet i veggen i GI-traktus (f.eks. Crohns sykdom). Pasientene skal overvåkes for alvorlige, vedvarende eller forverrede abdominale smerter – ved slike symptomer skal metylnaltreksonbromid seponeres.

Opioid abstinens

Symptomer på opioid abstinens, inkludert hyperhidrose, frysninger, oppkast, abdominale smerter, palpitasjoner og rødming har forekommet hos pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid. Pasienter med forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren kan ha økt risiko for opioid abstinens og/eller redusert analgesi. Dette må tas i betraktning når metylnaltreksonbromid forskrives til disse pasientene.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylnaltreksonbromid påvirker ikke farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres av cytokrom P450 (CYP)-isozymer. Metylnaltreksonbromid metaboliseres minimalt av CYP-isozymer. *In vitro* metabolismestudier indikerer at metylnaltreksonbromid ikke hemmer aktiviteten til CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4, mens det er en svak hemmer av metabolismen til et CYP2D6-modellsubstrat. I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske voksne mannlige forsøkspersoner påvirket ikke en subkutan dose av metylnaltreksonbromid på 0,3 mg/kg metabolismen av deksametorfan, et CYP2D6-substrat, i signifikant grad.

Det OCT-relaterte (OCT = organisk kationisk transportør) legemiddelinteraksjonspotensialet mellom metylnaltreksonbromid og en OCT-inhibitor ble undersøkt hos 18 friske forsøkspersoner ved å sammenligne metylnaltreksons farmakokinetiske enkeltdoseprofil før og etter gjentatte doser på 400 mg av cimetidin. Nyreclearance av metylnaltreksonbromid ble redusert etter administrasjon av gjentatte doser av cimetidin (fra 31 liter/time til 18 liter/time). Dette ga imidlertid en liten reduksjon av totalclearance (fra 107 liter/time til 95 liter/time). Følgelig ble det ikke sett noen vesentlig endring i metylnaltreksonbromidens AUC eller C_{max} før og etter administrasjon av gjentatte doser av cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av metylnaltreksonbromid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Metylnaltreksonbromid skal ikke brukes under graviditet, hvis det ikke er strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om metylnaltreksonbromid utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av metylnaltreksonbromid i morsmelk. Ved beslutning om å fortsette/avbryte amming eller å fortsette/avbryte behandling med metylnaltreksonbromid bør hensyn til nytten av amming for barnet og nytten av behandling med metylnaltreksonbromid for kvinnen vurderes.

Fertilitet

Subkutaninjeksjoner av Relistor på 150 mg/kg/dag reduserte fertiliteten hos rotter. Doser opp til 25 mg/kg/dag (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) påvirket ikke fertiliteten eller den generelle reproduksjonsevnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylnaltreksonbromid har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå, og dette kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene hos alle pasienter eksponert for metylnaltreksonbromid i alle faser av placebokontrollerte studier var abdominalsmerter, kvalme, diaré og flatulens. Vanligvis var disse reaksjonene milde eller moderate.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Vanlige: Opioidabstinenslignende symptomer (som f.eks. frysninger, skjelving, rhinoré, piloereksjon, hetetokter, hjertebank, unormalt høy svetteutsondring, oppkast, abdominale smerter)

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent: Gastrointestinal perforasjon (se pkt. 4.4)

Vanlige: Oppkast

Svært vanlige: Abdominalsmerte, kvalme, diaré, flatulens

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. svie, brenning, smerte, rødhet, ødem)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

En studie med friske forsøkspersoner viste ortostatisk hypotensjon i forbindelse med en dose på 0,64 mg/kg gitt som en intravenøs bolus.

Ved en eventuell overdosering bør tegn og symptomer på ortostatisk hypotensjon overvåkes og rapporteres til lege. Behandling bør initieres ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Laksantia, perifere opioidreseptorantagonister, ATC-kode: A06AH01

Virkningsmekanisme

Metylnaltreksonbromid er en selektiv antagonist av opioidbinding til my-reseptoren. *In vitro*-studier har vist at metylnaltreksonbromid er en my-opioidreseptorantagonist (hemmingskonstant $[K_i] = 28 \text{ nM}$), som er 8 ganger mindre potent overfor opioide kappa-reseptorer ($K_i = 230 \text{ nM}$) og har betydelig redusert affinitet overfor opioide delta-reseptorer.

Som et kvartært amin har metylnaltreksonbromid begrenset evne til å passere blod/hjerne-barrieren. Dette gjør at metylnaltreksonbromid kan fungere som en perifertvirkende my-opioidantagonist i vev som gastrointestinaltraktus, uten å påvirke opioidmedierte analgetiske effekter på sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med kronisk smerte som ikke er kreftrelatert

Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid, ved behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter med kronisk smerte som ikke er kreftrelatert, ble vist i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (studie 3356). I denne studien var medianalder 49 år (spredning 23-83); 60 % var kvinner. De fleste hadde en primærdiagnose med ryggsmerte.

Studie 3356 sammenlignet 4-ukers behandlingsregimer med metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig og metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag med placebo. En 4-ukers dobbeltblind-periode ble etterfulgt av en 8-ukers, åpen doseringsperiode, hvor metylnaltreksonbromid kunne brukes etter behov, men ikke oftere enn en gang daglig. Totalt 460 pasienter (metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig, $n = 150$, metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag, $n = 148$, placebo, $n = 162$) ble behandlet i dobbeltblindperioden. Pasientene hadde historikk med kronisk smerte som ikke var kreftrelatert, og tok opioider med stabile doser på minst 50 mg orale morfinekvivalenter pr. dag. Pasientene hadde opioidindusert forstoppelse (< 3 avføringer uten nødmedisin pr. uke i løpet av screening perioden). Pasientene ble pålagt å stanse all tidligere laksantiabehandling.

Det første primære endepunktet var andelen pasienter som hadde avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første doseadministrasjon, og det andre var andelen aktive injeksjoner som resulterte i avføring uten nødmedisin innen 4 timer i løpet av den dobbeltblinde fasen. Avføring uten nødmedisin ble definert som avføring som skjedde uten bruk av laksantia i løpet av de foregående 24 timene.

Andelen pasienter som hadde avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første dose var 34,2 % i den kombinerte metylnaltreksonbromidgruppen versus 9,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Gjennomsnittlig prosentandel av metylnaltreksonbromid som resulterte i avføring uten nødmedisin innen 4 timer var henholdsvis 28,9 % og 30,2 % for dosegruppene en gang daglig og annenhver dag, sammenlignet med henholdsvis 9,4 % og 9,3 % for tilsvarende placeboregimer ($p < 0,001$).

Det viktigste sekundære endepunktet av justert gjennomsnittlig endring fra baseline i ukentlig avføring uten nødmedisin, var 3,1 i behandlingsgruppen som fikk metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig, 2,1 i behandlingsgruppen som fikk metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag, og 1,5 i placebogruppen i løpet av 4-ukers dobbeltblindperioden. Forskjellen på 1,6 avføringer uten nødmedisin pr. uke mellom metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig og placebo er statistisk signifikant ($p < 0,001$) og har klinisk betydning.

Et annet sekundært endepunkt evaluerte andelen pasienter med ≥ 3 avføringer uten nødmedisin pr. uke i løpet av 4-ukers dobbeltblindfasen. Dette ble oppnådd hos 59 % av pasientene i gruppen som fikk metylnaltrekson 12 mg daglig ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 61 % av de som fikk legemidlet annenhver dag ($p < 0,001$ vs. placebo), og hos 38 % av placebobehandlede pasienter. En supplerende analyse evaluerte prosentandelen av pasienter som oppnådde ≥ 3 fullstendige avføringer uten nødmedisin pr. uke og en økning på ≥ 1 fullstendig avføring uten nødmedisin pr. uke i minst tre av de fire behandlingsukene. Dette ble oppnådd hos 28,7 % av pasientene i gruppen som fikk daglig metylnaltrekson 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 14,9 % av de som fikk legemidlet annenhver dag ($p = 0,012$ vs. placebo), og hos 6,2 % av placebobehandlede pasienter.

Det var ingen holdepunkter for ulike effekter av kjønn på sikkerhet eller effekt. Effekten på rase kunne ikke analyseres fordi studiepopulasjonen hovedsakelig var kaukasiere (90 %). Median daglig opioiddose varierte ikke betydelig fra baseline, hverken hos metylnaltreksonbromidbehandlede pasienter eller hos placebobehandlede pasienter.

Det var ingen klinisk relevante endringer fra baseline i smertevurdering, hverken hos metylnaltreksonbromid- eller placebobehandlede pasienter.

Bruk av metylnaltreksonbromid for behandling av opioidindusert forstoppelse utover 48 uker har ikke blitt evaluert i kliniske studier.

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom

Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid, ved behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter som får palliativ behandling, ble vist i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. I disse studiene var medianalder 68 år (spredning 21-100), 51 % var kvinner. I begge studier hadde pasientene langtkommen terminal sykdom og begrensede leveutsikter. De fleste hadde en primærdiagnose med uhelbredelig kreft, andre primærdiagnoser var terminal KOLS/emfysem, kardiovaskulær sykdom/hjertesvikt, Alzheimers sykdom/demens, HIV/AIDS og annen langtkommen sykdom. Før screening hadde pasienter opioidindusert forstoppelse definert som enten < 3 avføringer siste uke eller ingen avføringer på > 2 dager.

Studie 301 sammenlignet metylnaltreksonbromid med placebo, gitt som en dobbeltblind subkutan enkeltdose på 0,15 mg/kg eller 0,3 mg/kg. Den dobbeltblinde dosen ble etterfulgt av en 4 ukers åpen doseringsperiode, hvor metylnaltreksonbromid kunne brukes etter behov, ikke mer enn 1 dose i en 24 timers periode. I begge studieperioder opprettholdt pasientene sitt vanlige laksantiaregime. Totalt 154 pasienter (metylnaltreksonbromid 0,15 mg/kg, $n = 47$, metylnaltreksonbromid 0,3 mg/kg, $n = 55$, placebo, $n = 52$) ble behandlet i den dobbeltblinde perioden. Det primære endepunktet var andel pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter den dobbeltblinde dosen av studielegemiddel. En signifikant større andel metylnaltreksonbromid-behandlede pasienter hadde

avføring innen 4 timer etter den dobbeltblinde dosen (62 % for 0,15 mg/kg og 58 % for 0,3 mg/kg) enn placebobehandlede pasienter (14 %), $p < 0,0001$ for hver dose sammenlignet med placebo.

Studie 302 sammenlignet dobbeltblinde, subkutane doser av metylnaltreksonbromid med placebo, gitt annenhver dag i 2 uker. I første uke (dag 1, 3, 5, 7) fikk pasientene enten 0,15 mg/kg av metylnaltreksonbromid eller placebo. I andre uke kunne en pasients tildelte dose økes til 0,30 mg/kg hvis pasienten hadde 2 eller færre avføringer uten nødmedisin inntil dag 8. Pasientenes bestemte dose kunne til enhver tid reduseres avhengig av toleranse. Data fra 133 (62 metylnaltreksonbromid, 71 placebo) pasienter ble analysert. Det var 2 primære endepunkter: andel av pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første dose med studielegemiddel og andel pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter minst 2 av de 4 første dosene med studielegemiddel. En større andel av pasientene behandlet med metylnaltreksonbromid hadde avføring innen 4 timer etter første dose (48 %) sammenlignet med de placebobehandlede pasientene (16 %), $p < 0,0001$. Pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid hadde også signifikant høyere andel av avføring innen 4 timer etter minst 2 av de 4 første dosene (52 %) enn placebobehandlede pasienter (9 %), $p < 0,0001$. Avføringskonsistens var ikke betydelig forbedret hos pasienter som hadde myk avføring ved baseline.

Det var ingen holdepunkter for ulike effekter av alder eller kjønn på sikkerhet eller effekt i noen av studiene. Effekten på rase kunne ikke analyseres fordi studiepopulasjonen hovedsakelig var kauasiere (88 %).

Responsvarighet ble vist i studie 302, hvor avføringsresponsgrad vedvarte fra dose 1 til dose 7 i den 2 ukers dobbeltblinde perioden.

Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid ble også vist i en åpen behandling gitt fra dag 2 til uke 4 i studie 301, og i to åpne forlengelsesstudier (301EXT og 302EXT) hvor metylnaltreksonbromid ble gitt etter behov i inntil 4 måneder (kun 8 pasienter opp til dette tidspunktet). Totalt fikk henholdsvis 136, 21 og 82 pasienter minst én åpen dose i studiene 301, 301EXT og 302EXT. Relistor ble administrert hver 3,2. dag (mediant doseringsintervall, med et spenn på 1–39 dager).

Graden av avføringsrespons ble opprettholdt gjennom forlengelsesstudiene hos pasienter som fortsatte behandlingen.

Det var ingen signifikant sammenheng mellom baseline opioiddose og avføringsrespons hos metylnaltreksonbromid behandlede pasienter i disse studiene. Median døgndose av opioid var heller ikke vesentlig forskjellig fra baseline hverken hos pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid eller hos placebobehandlede pasienter. Det var ingen klinisk relevante endringer i smertevurdering fra baseline hos metylnaltreksonbromid- eller placebobehandlede pasienter.

Effekt på hjerterepolarisering

I en dobbeltblind, randomisert, parallellgruppe EKG-studie med subkutane enkeltdoser av metylnaltreksonbromid (0,15, 0,30 og 0,50 mg/kg) hos 207 friske, frivillige forsøkspersoner, ble det ikke funnet tegn på QT/QTc-forlengelse eller andre holdepunkter for noen effekt på sekundære EKG-parametere eller bølgeformsmorfologi sammenlignet med placebo og en positiv kontroll (400 mg moksifloksacin gitt oralt).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metylnaltreksonbromid absorberes raskt, og maksimale konsentrasjoner (C_{max}) oppnås ca. 0,5 timer etter subkutan administrasjon. C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker proporsjonalt med dosen ved doseøkning fra 0,15 mg/kg til 0,5 mg/kg. Absolutt biotilgjengelighet av en subkutan dose på 0,30 mg/kg sammenlignet med en intravenøs dose på 0,30 mg/kg er 82 %.

Distribusjon

Metylnaltreksonbromid har moderat vevsfordistribusjon. Distribusjonsvolumet ved "steady state" (V_{ss}) er ca. 1,1 liter/kg. Metylnaltreksonbromid er minimalt bundet til humane plasmaproteiner (11,0 % til 15,3 %), bestemt ved likevektsdialyse.

Biotransformasjon

Metylnaltreksonbromid metaboliseres i liten grad hos mennesker, basert på mengden av metylnaltreksonbromidmetabolitter gjenfunnet i ekskretorer. Omdannelse til metyl-6-naltreksolisomerer og metylnaltreksonsulfat synes å være den primære metabolismeveien. Hver av de metyl-6-naltreksol isomerene har noe mindre antagonistaktivitet enn dets forgjengerforbindelse og en lav eksponering i plasma med nivåer på ca. 8 % av legemiddelrelaterte forbindelser. Metylnaltreksonsulfat er en inaktiv metabolitt, og er til stede i plasma med nivåer på ca. 25 % av legemiddelrelaterte forbindelser. N-demetylering av metylnaltreksonbromid for dannelsen av naltrekson er ikke signifikant og utgjør 0,06 % av den administrerte dosen.

Eliminasjon

Metylnaltreksonbromid elimineres hovedsakelig som uendret virkestoff. Omtrent halvparten av dosen utskilles i urin og noe mindre i fæces. Terminal distribusjonshalveringstid ($t_{1/2}$) er ca 8 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon på systemisk eksponering for metylnaltreksonbromid er undersøkt hos 8 forsøkspersoner hver, med Child-Pugh-klasse A og B, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Resultater viste ingen vesentlig effekt av nedsatt leverfunksjon på metylnaltreksonbromidens AUC eller C_{max} . Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på metylnaltreksonbromidens farmakokinetikk er ikke undersøkt.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med frivillige forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, som fikk en enkeltdose av metylnaltreksonbromid på 0,30 mg/kg, hadde nedsatt nyrefunksjon en uttalt effekt på nyreutskillelse av metylnaltreksonbromid. Nyreclearance av metylnaltreksonbromid reduseres med økende alvorlighetsgrad av nyresvikt. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon reduserte nyreclearance av metylnaltreksonbromid 8 til 9 ganger, men dette ga bare en dobling av total metylnaltreksonbromideksponering (AUC). C_{max} ble ikke signifikant endret. Det er ikke utført studier hos pasienter med dialysekrevene terminal nyresvikt.

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført studier i den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.2).

Eldre

I en studie som sammenlignet farmakokinetisk profil ved enkeltdoser og gjentatte doser av intravenøs metylnaltreksonbromid i en dose på 24 mg, hos friske unge (18 til 45 år, $n = 10$) og eldre (over 65 år, $n = 10$) forsøkspersoner, ble effekten av alder på metylnaltreksonbromideksponering funnet å være liten. Gjennomsnittlig "steady state" C_{max} og AUC hos eldre var 545 ng/ml og 412 ng·time/ml, henholdsvis ca 8,1 % og 20 % høyere enn hos unge forsøkspersoner. Det anbefales derfor ingen dosejustering basert på alder.

Kjønn

Det er ikke funnet vesentlige kjønnsforskjeller.

Vekt

En integrert analyse av farmakokinetikkdata fra friske forsøkspersoner indikerte at mg/kg dosejustert metylnaltreksonbromideksponering økte når kroppsvekten økte. Gjennomsnittlig metylnaltreksonbromideksponering ved 0,15 mg/kg over et vektområde på 38 til 114 kg var 179

(spredning = 139–240) ng•time/ml. Denne eksponeringen med dosen på 0,15 mg/kg kan oppnås med en vektgruppebasert dosejustering med en dose på 8 mg til en kroppsvekt på 38 til under 62 kg og en dose på 12 mg til en kroppsvekt på 62 til 114 kg, hvilket gir en gjennomsnittlig eksponering på 187 (spredning = 148–220) ng•time/ml. I tillegg viste analysen at en dose på 8 mg til en kroppsvekt på 38 til under 62 kg og en dose på 12 mg til en kroppsvekt på 62 til 114 kg tilsvarer gjennomsnittlige doser på henholdsvis 0,16 (spredning = 0,21–0,13) mg/kg og 0,16 (spredning = 0,19–0,11) mg/kg, basert på kroppsvektfordelingen av pasientene som deltok i studie 301 og 302.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I noen prekliniske studier på hunder ble det observert effekter på hjertet (forlenget aksjonspotensial i Purkinjefibre eller forlengelse av QTc intervall). Mekanismen av denne effekten er ikke kjent. Den humane hjerte-kalium-ione kanalen (hERG) ser imidlertid ikke ut til å være involvert.

Subkutane injeksjoner på 150 mg/kg/døgn av Relistor reduserte fertilitet hos rotter. Doser på inntil 25 mg/kg/døgn (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) påvirket ikke fertilitet eller generell reproduksjonsevne.

Det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotter eller kaniner. Subkutane injeksjoner på 150/100 mg/kg/døgn av Relistor hos rotter ga redusert vekt hos avkom, mens doser på inntil 25 mg/kg/døgn (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) ikke hadde noen effekt på fødsel, forløsning eller avkommets overlevelse og vekst.

Metylnaltreksonbromid utskilles via melken hos lakterende rotter.

Studiene er utført på unge rotter og hunder. Etter intravenøs injeksjon av metylnaltreksonbromid ble det oppdaget at unge rotter var mer sensitive enn voksne rotter overfor metylnaltrekson-relatert toksisitet. Hos unge rotter som ble behandlet med intravenøs metylnaltreksonbromid i 13 uker, oppstod det bivirkninger (forekomster av krampeanfallet og tungpustethet) ved doser (≥ 3 mg/kg/dag) og eksponering (5,4 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg) som var lavere enn dosene som forårsaket lignende toksisitet hos voksne rotter (20 mg/kg/dag). Det oppstod ingen bivirkninger hos unge rotter ved 1 mg/kg/dag eller hos voksne rotter ved 5 mg/kg/dag (henholdsvis 1,6 og 7,8 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg).

Etter intravenøs injeksjon av metylnaltreksonbromid i 13 uker ble det observert lignende metylnaltrekson-relatert toksisitet hos både unge og voksne hunder. Hos voksne og unge hunder som ble gitt metylnaltreksonbromid i dose på 20 mg/kg/dag, ble det observert kliniske tegn som tydet på CNS-toksisitet og forlengelse av QTc-intervall. Det oppstod ingen bivirkninger verken hos unge eller voksne hunder med en dose på 5 mg/kg/dag (44 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumkalsiumedetat
Glysinhydroklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter opptrekk i injeksjonssprøyten:

På grunn av lyssensitivitet bør injeksjonsvæske, oppløsning benyttes i løpet av 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser av legemidlet i sprøyten, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass til engangsbruk av klart type I flintglass, grå butylgummipropp og aluminiumforsegling med vippelukk.

Hvert hetteglass inneholder 0,6 ml injeksjonsvæske.

Pakningsstørrelser på

1 hetteglass

2 hetteglass med 2 sterile 1 ml injeksjonssprøyter med nål som kan trekkes inn og 4 injeksjonstørk; eller

7 hetteglass med 7 sterile 1 ml injeksjonssprøyter med nål som kan trekkes inn og 14 injeksjonstørk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/001/NO

EU/1/08/463/002/NO

EU/1/08/463/003/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. juli 2008

Dato for siste fornyelse: 27. mai 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,4 ml inneholder 8 mg metylnaltreksonbromid.
Én ml inneholder 20 mg metylnaltreksonbromid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).
Klar oppløsning, fargeløs til lysegul, så godt som fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Relistor er indisert for behandlingen av opioidindusert forstoppelse når respons på avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig hos voksne pasienter, 18 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med kronisk smerte (unntatt pasienter som får palliativ behandling og har langtkommen sykdom)

Anbefalt dose av metylnaltreksonbromid er 12 mg (0,6 ml oppløsning) subkutant, etter behov, gitt som minst 4 doser ukentlig, opptil én gang daglig (7 doser ukentlig).

Hos disse pasientene bør behandlingen med vanlige avføringsmidler bli stoppet når behandlingen med Relistor startes (se pkt. 5.1).

8 mg forhåndsfylt sprøytepresentasjon av Relistor skal kun brukes hos disse pasientene når eksisterende medisinske tilstander krever at dosen kan reduseres til 8 mg (0,4 ml oppløsning), se Spesielle populasjoner.

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom (pasienter som får palliativ behandling)

Anbefalt dose av metylnaltreksonbromid er 8 mg (0,4 ml oppløsning) (for pasienter som veier 38–61 kg) eller 12 mg (0,6 ml oppløsning) (for pasienter som veier 62–114 kg).

Vanlig doseringsplan er en enkeltdose annenhver dag. Doser kan også gis med lengre intervall, etter klinisk behov.

Pasienter kan få to påfølgende doser med 24 timers mellomrom kun når det ikke har vært noen respons (avføring) på dosen dagen før.

Pasienter som veier mindre enn 38 kg eller mer enn 114 kg, bør bruke Relistor-hetteglass fordi den anbefalte mg/kg-dosen ikke kan gis nøyaktig med den ferdigfylte sprøyten.

Hos pasienter som får palliativ behandling er Relistor lagt til vanlig avførende behandling (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det anbefales ingen dosejustering som følge av alder (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) bør dosen av metylnaltreksonbromid reduseres fra 12 mg til 8 mg (0,4 ml oppløsning) for de som veier mellom 62 og 114 kg. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en vekt som faller utenfor intervallet 62–114 kg (se pkt. 5.2), må redusere mg/kg-dosen med 50 %. Disse pasientene bør bruke Relistor-hetteglass og ikke den ferdigfylte sprøyten. Det foreligger ingen data fra pasienter med terminal nyresvikt i dialyse, og metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C), og metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av metylnaltreksonbromid hos barn under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Relistor gis som en subkutan injeksjon.

Det anbefales å variere injeksjonssted. Det er ikke anbefalt å injisere i områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.

De tre områdene på kroppen som anbefales for injeksjon av Relistor, er lårene, magen og overarmene.

Relistor kan injiseres uten å ta hensyn til matinntak.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med kjent eller mistenkt mekanisk gastrointestinal obstruksjon, pasienter med økt risiko for tilbakevendende obstruksjon eller pasienter med akutt kirurgisk abdomen er kontraindisert på grunn av risikoen for gastrointestinal perforasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlighetsgrad og forverrede symptomer

Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere alvorlige, vedvarende og/eller forverrede symptomer.

Hvis det oppstår alvorlig eller vedvarende diaré under behandlingen, bør pasienter rådes til å avbryte behandlingen med metylnaltreksonbromid og konsultere legen sin.

Forstoppelse som ikke er relatert til opioidbruk

Metylnaltreksonbromids aktivitet er undersøkt hos pasienter med forstoppelse induisert av opioider. Relistor bør derfor ikke brukes til behandling av pasienter med forstoppelse som ikke er relatert til opioidbruk.

Raskt innsettende avføring

Data fra kliniske studier indikerer at behandling med metylnaltreksonbromid kan gi raskt innsettende (innen 30 til 60 minutter i gjennomsnitt) avføring.

Varighet av behandlingen

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom

Metylnaltreksonbromidbehandling hos voksne pasienter med langtkommen sykdom er ikke undersøkt i kliniske studier i mer enn 4 måneder, og bør derfor kun brukes i en begrenset periode (se pkt. 5.1).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller dialysekrevene terminal nyresvikt (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale (GI) forhold og GI perforasjon

Bruk metylnaltreksonbromid med forsiktighet hos pasienter med kjente eller mistenkte lesjoner i GI-traktus.

Bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med kolostomi, peritonealkateter, aktiv divertikkelsykdom eller avføringsblokkering er ikke studert. Derfor skal Relistor kun administreres med forsiktighet hos disse pasientene.

Tilfeller av gastrointestinal (GI) perforasjon er rapportert i perioden etter godkjenning etter bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med tilstander som kan knyttes til lokalisert eller diffus reduksjon av strukturell integritet i veggen i GI-traktus (f.eks. magesår, pseudoobstruksjon (Ogilvies syndrom), divertikkelsykdom, infiltrerende maligniteter i GI-traktus eller peritoneale metastaser). Den totale nytte-risikoprofilen skal tas i betraktning ved bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter som har disse tilstandene eller andre tilstander som kan føre til nedsatt integritet i veggen i GI-traktus (f.eks. Crohns sykdom). Pasientene skal overvåkes for alvorlige, vedvarende eller forverrede abdominale smerter – ved slike symptomer skal metylnaltreksonbromid seponeres.

Opioid abstinens

Symptomer på opioid abstinens, inkludert hyperhidrose, frysninger, oppkast, abdominale smerter, palpitasjoner og rødming har forekommet hos pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid. Pasienter med forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren kan ha økt risiko for opioid abstinens og/eller redusert analgesi. Dette må tas i betraktning når metylnaltreksonbromid forskrives til disse pasientene.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylnaltreksonbromid påvirker ikke farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres av cytokrom P450 (CYP)-isozymer. Metylnaltreksonbromid metaboliseres minimalt av CYP-isozymer. *In vitro* metabolismestudier indikerer at metylnaltreksonbromid ikke hemmer aktiviteten til CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4, mens det er en svak hemmer av metabolismen til et CYP2D6-modellsubstrat. I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske voksne mannlige forsøkspersoner påvirket ikke en subkutan dose av metylnaltreksonbromid på 0,3 mg/kg metabolismen av dekstrometorfan, et CYP2D6-substrat, i signifikant grad.

Det OCT-relaterte (OCT = organisk kationisk transportør) legemiddelinteraksjonspotensialet mellom metylnaltreksonbromid og en OCT-inhibitor ble undersøkt hos 18 friske forsøkspersoner ved å sammenligne metylnaltreksons farmakokinetiske enkeltdoseprofil før og etter gjentatte doser på 400 mg av cimetidin. Nyreclearance av metylnaltreksonbromid ble redusert etter administrasjon av gjentatte doser av cimetidin (fra 31 liter/time til 18 liter/time). Dette ga imidlertid en liten reduksjon av

totalclearance (fra 107 liter/time til 95 liter/time). Følgelig ble det ikke sett noen vesentlig endring i metylnaltreksonbromidens AUC eller C_{\max} før og etter administrasjon av gjentatte doser av cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av metylnaltreksonbromid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Metylnaltreksonbromid skal ikke brukes under graviditet, hvis det ikke er strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om metylnaltreksonbromid utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av metylnaltreksonbromid i morsmelk. Ved beslutning om å fortsette/avbryte amming eller å fortsette/avbryte behandling med metylnaltreksonbromid bør hensyn til nytten av amming for barnet og nytten av behandling med metylnaltreksonbromid for kvinnen vurderes.

Fertilitet

Subkutaninjeksjoner av Relistor på 150 mg/kg/dag reduserte fertiliteten hos rotter. Doser opp til 25 mg/kg/dag (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) påvirket ikke fertiliteten eller den generelle reproduksjonsevnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylnaltreksonbromid har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå, og dette kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene hos alle pasienter eksponert for metylnaltreksonbromid i alle faser av placebokontrollerte studier var abdominalsmerter, kvalme, diaré og flatulens. Vanligvis var disse reaksjonene milde eller moderate.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Vanlige: Opioidabstinenslignende symptomer (som f.eks. frysninger, skjelving, rhinoré, piloereksjon, hetetokter, hjertebank, unormalt høy svetteutsondring, oppkast, abdominale smerter)

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent: Gastrointestinal perforasjon (se pkt. 4.4)

Vanlige: Oppkast

Svært vanlige: Abdominalsmerte, kvalme, diaré, flatulens

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. svie, brenning, smerte, rødhet, ødem)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

En studie med friske forsøkspersoner viste ortostatisk hypotensjon i forbindelse med en dose på 0,64 mg/kg gitt som en intravenøs bolus.

Ved en eventuell overdosering bør tegn og symptomer på ortostatisk hypotensjon overvåkes og rapporteres til lege. Behandling bør initieres ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Laksantia, perifere opioidreseptorantagonister, ATC-kode: A06AH01

Virkningsmekanisme

Metylnaltreksonbromid er en selektiv antagonist av opioidbinding til my-reseptoren. *In vitro*-studier har vist at metylnaltreksonbromid er en my-opioidreseptorantagonist (hemmingskonstant $[K_i] = 28 \text{ nM}$), som er 8 ganger mindre potent overfor opioide kappa-reseptorer ($K_i = 230 \text{ nM}$) og har betydelig redusert affinitet overfor opioide delta-reseptorer.

Som et kvartært amin har metylnaltreksonbromid begrenset evne til å passere blod/hjerne-barrieren. Dette gjør at metylnaltreksonbromid kan fungere som en perifertvirkende my-opioidantagonist i vev som gastrointestinaltraktus, uten å påvirke opioidmedierte analgetiske effekter på sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med kronisk smerte som ikke er kreftrelatert (12 mg dose)

Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid, ved behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter med kronisk smerte som ikke er kreftrelatert, ble vist i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (studie 3356). I denne studien var medianalder 49 år (spredning 23-83); 60 % var kvinner. De fleste hadde en primærdiagnose med ryggsmerte.

Studie 3356 sammenlignet 4-ukers behandlingsregimer med metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig og metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag med placebo. En 4-ukers dobbeltblind-periode ble etterfulgt av en 8-ukers, åpen doseringsperiode, hvor metylnaltreksonbromid kunne brukes etter behov, men ikke oftere enn en gang daglig. Totalt 460 pasienter (metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig, $n = 150$, metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag, $n = 148$, placebo, $n = 162$) ble behandlet i dobbeltblindperioden. Pasientene hadde historikk med kronisk smerte som ikke var kreftrelatert, og tok opioider med stabile doser på minst 50 mg orale morfinekvivalenter pr. dag.

Pasientene hadde opioidindusert forstoppelse (< 3 avføringer uten nødmedisin pr. uke i løpet av screening perioden). Pasientene ble pålagt å stanse all tidligere laksantiabehandling.

Det første primære endepunktet var andelen pasienter som hadde avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første doseadministrasjon, og det andre var andelen aktive injeksjoner som resulterte i avføring uten nødmedisin innen 4 timer i løpet av den dobbeltblinde fasen. Avføring uten nødmedisin ble definert som avføring som skjedde uten bruk av laksantia i løpet av de foregående 24 timene.

Andelen pasienter som hadde avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første dose var 34,2 % i den kombinerte metylnaltreksonbromidgruppen versus 9,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$).

Gjennomsnittlig prosentandel av metylnaltreksonbromid som resulterte i avføring uten nødmedisin innen 4 timer var henholdsvis 28,9 % og 30,2 % for dosegruppene en gang daglig og annenhver dag, sammenlignet med henholdsvis 9,4 % og 9,3 % for tilsvarende placeboregimer ($p < 0,001$).

Det viktigste sekundære endepunktet av justert gjennomsnittlig endring fra baseline i ukentlig avføring uten nødmedisin, var 3,1 i behandlingsgruppen som fikk metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig, 2,1 i behandlingsgruppen som fikk metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag, og 1,5 i placebogruppen i løpet av 4-ukers dobbeltblindperioden. Forskjellen på 1,6 avføringer uten nødmedisin pr. uke mellom metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig og placebo er statistisk signifikant ($p < 0,001$) og har klinisk betydning.

Et annet sekundært endepunkt evaluerte andelen pasienter med ≥ 3 avføringer uten nødmedisin pr. uke i løpet av 4-ukers dobbeltblindfasen. Dette ble oppnådd hos 59 % av pasientene i gruppen som fikk metylnaltrekson 12 mg daglig ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 61 % av de som fikk legemidlet annenhver dag ($p < 0,001$ vs. placebo), og hos 38 % av placebobehandlede pasienter. En supplerende analyse evaluerte prosentandelen av pasienter som oppnådde ≥ 3 fullstendige avføringer uten nødmedisin pr. uke og en økning på ≥ 1 fullstendig avføring uten nødmedisin pr. uke i minst tre av de fire behandlingsukene. Dette ble oppnådd hos 28,7 % av pasientene i gruppen som fikk daglig metylnaltrekson 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 14,9 % av de som fikk legemidlet annenhver dag ($p = 0,012$ vs. placebo), og hos 6,2 % av placebobehandlede pasienter.

Det var ingen holdepunkter for ulike effekter av kjønn på sikkerhet eller effekt. Effekten på rase kunne ikke analyseres fordi studiepopulasjonen hovedsakelig var kaukasiere (90 %). Median daglig opioiddose varierte ikke betydelig fra baseline, hverken hos metylnaltreksonbromidbehandlede pasienter eller hos placebobehandlede pasienter.

Det var ingen klinisk relevante endringer fra baseline i smertevurdering, hverken hos metylnaltreksonbromid- eller placebobehandlede pasienter.

Bruk av metylnaltreksonbromid for behandling av opioidindusert forstoppelse utover 48 uker har ikke blitt evaluert i kliniske studier.

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom

Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid, ved behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter som får palliativ behandling, ble vist i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. I disse studiene var medianalder 68 år (spredning 21-100), 51 % var kvinner. I begge studier hadde pasientene langtkommen terminal sykdom og begrensede leveutsikter. De fleste hadde en primærdiagnose med uhelbredelig kreft, andre primærdiagnoser var terminal KOLS/emfysem, kardiovaskulær sykdom/hjertesvikt, Alzheimers sykdom/demens, HIV/AIDS og annen langtkommen sykdom. Før screening hadde pasienter opioidindusert forstoppelse definert som enten < 3 avføringer siste uke eller ingen avføringer på > 2 dager.

Studie 301 sammenlignet metylnaltreksonbromid med placebo, gitt som en dobbeltblind subkutan enkeltdose på 0,15 mg/kg eller 0,3 mg/kg. Den dobbeltblinde dosen ble etterfulgt av en 4 ukers åpen doseringsperiode, hvor metylnaltreksonbromid kunne brukes etter behov, ikke mer enn 1 dose i en 24 timers periode. I begge studieperioder opprettholdt pasientene sitt vanlige laksantiaregime. Totalt 154 pasienter (metylnaltreksonbromid 0,15 mg/kg, $n = 47$, metylnaltreksonbromid 0,3 mg/kg, $n = 55$,

placebo, n = 52) ble behandlet i den dobbeltblinde perioden. Det primære endepunktet var andel pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter den dobbeltblinde dosen av studielegemiddel. En signifikant større andel metylnaltreksonbromid-behandlede pasienter hadde avføring innen 4 timer etter den dobbeltblinde dosen (62 % for 0,15 mg/kg og 58 % for 0,3 mg/kg) enn placebo-behandlede pasienter (14 %), $p < 0,0001$ for hver dose sammenlignet med placebo.

Studie 302 sammenlignet dobbeltblinde, subkutane doser av metylnaltreksonbromid med placebo, gitt annenhver dag i 2 uker. I første uke (dag 1, 3, 5, 7) fikk pasientene enten 0,15 mg/kg av metylnaltreksonbromid eller placebo. I andre uke kunne en pasients tildelte dose økes til 0,30 mg/kg hvis pasienten hadde 2 eller færre avføringer uten nødmedisin inntil dag 8. Pasientenes bestemte dose kunne til enhver tid reduseres avhengig av toleranse. Data fra 133 (62 metylnaltreksonbromid, 71 placebo) pasienter ble analysert. Det var 2 primære endepunkter: andel av pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første dose med studielegemiddel og andel pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter minst 2 av de 4 første dosene med studielegemiddel. En større andel av pasientene behandlet med metylnaltreksonbromid hadde avføring innen 4 timer etter første dose (48 %) sammenlignet med de placebo-behandlede pasientene (16 %), $p < 0,0001$. Pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid hadde også signifikant høyere andel av avføring innen 4 timer etter minst 2 av de 4 første dosene (52 %) enn placebo-behandlede pasienter (9 %), $p < 0,0001$. Avføringskonsistens var ikke betydelig forbedret hos pasienter som hadde myk avføring ved baseline.

Det var ingen holdepunkter for ulike effekter av alder eller kjønn på sikkerhet eller effekt i noen av studiene. Effekten på rase kunne ikke analyseres fordi studiepopulasjonen hovedsakelig var kauasiere (88 %).

Responsvarighet ble vist i studie 302, hvor avføringsresponsgrad vedvarte fra dose 1 til dose 7 i den 2 ukers dobbeltblinde perioden.

Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid ble også vist i en åpen behandling gitt fra dag 2 til uke 4 i studie 301, og i to åpne forlengelsesstudier (301EXT og 302EXT) hvor metylnaltreksonbromid ble gitt etter behov i inntil 4 måneder (kun 8 pasienter opp til dette tidspunktet). Totalt fikk henholdsvis 136, 21 og 82 pasienter minst én åpen dose i studiene 301, 301EXT og 302EXT. Relistor ble administrert hver 3,2. dag (mediant doseringsintervall, med et spenn på 1–39 dager).

Graden av avføringsrespons ble opprettholdt gjennom forlengelsesstudiene hos pasienter som fortsatte behandlingen.

Det var ingen signifikant sammenheng mellom baseline opioiddose og avføringsrespons hos metylnaltreksonbromid behandlede pasienter i disse studiene. Median døgndose av opioid var heller ikke vesentlig forskjellig fra baseline hverken hos pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid eller hos placebo-behandlede pasienter. Det var ingen klinisk relevante endringer i smertevurdering fra baseline hos metylnaltreksonbromid- eller placebo-behandlede pasienter.

Effekt på hjerterepolarisering

I en dobbeltblind, randomisert, parallellgruppe EKG-studie med subkutane enkeltdoser av metylnaltreksonbromid (0,15, 0,30 og 0,50 mg/kg) hos 207 friske, frivillige forsøkspersoner, ble det ikke funnet tegn på QT/QTc-forlengelse eller andre holdepunkter for noen effekt på sekundære EKG-parametere eller bølgeformsmorfologi sammenlignet med placebo og en positiv kontroll (400 mg moksifloksacin gitt oralt).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metylnaltreksonbromid absorberes raskt, og maksimale konsentrasjoner (C_{\max}) oppnås ca 0,5 timer etter subkutan administrasjon. C_{\max} og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker

proporsjonalt med dosen ved doseøkning fra 0,15 mg/kg til 0,5 mg/kg. Absolutt biotilgjengelighet av en subkutan dose på 0,30 mg/kg sammenlignet med en intravenøs dose på 0,30 mg/kg er 82 %.

Distribusjon

Metylnaltreksonbromid har moderat vevsdistribusjon. Distribusjonsvolumet ved "steady state" (V_{ss}) er ca 1,1 liter/kg. Metylnaltreksonbromid er minimalt bundet til humane plasmaproteiner (11,0 % til 15,3 %), bestemt ved likevektsdialyse.

Biotransformasjon

Metylnaltreksonbromid metaboliseres i liten grad hos mennesker, basert på mengden av metylnaltreksonbromidmetabolitter gjenfunnet i ekskretorer. Omdannelse til metyl-6-naltreksolisomerer og metylnaltreksonsulfat synes å være den primære metabolismeveien. Hver av de metyl-6-naltreksolisomerene har noe mindre antagonistaktivitet enn dets forgjengerforbindelse og en lav eksponering i plasma med nivåer på ca 8 % av legemiddelrelaterte forbindelser. Metylnaltreksonsulfat er en inaktiv metabolitt, og er til stede i plasma med nivåer på ca 25 % av legemiddelrelaterte forbindelser. N-demetylering av metylnaltreksonbromid for dannelse av naltrekson er ikke signifikant og utgjør 0,06 % av den administrerte dosen.

Eliminasjon

Metylnaltreksonbromid elimineres hovedsakelig som uendret virkestoff. Omtrent halvparten av dosen utskilles i urin og noe mindre i fæces. Terminal distribusjonshalveringstid ($t_{1/2}$) er ca 8 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon på systemisk eksponering for metylnaltreksonbromid er undersøkt hos 8 forsøkspersoner hver, med Child-Pugh-klasse A og B, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Resultater viste ingen vesentlig effekt av nedsatt leverfunksjon på metylnaltreksonbromidens AUC eller C_{max} . Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på metylnaltreksonbromidens farmakokinetikk er ikke undersøkt.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med frivillige forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, som fikk en enkelt dose av metylnaltreksonbromid på 0,30 mg/kg, hadde nedsatt nyrefunksjon en uttalt effekt på nyreutskillelse av metylnaltreksonbromid. Nyreclearance av metylnaltreksonbromid reduseres med økende alvorlighetsgrad av nyresvikt. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon reduserte nyreclearance av metylnaltreksonbromid 8 til 9 ganger, men dette ga bare en dobling av total metylnaltreksonbromideksponering (AUC). C_{max} ble ikke signifikant endret. Det er ikke utført studier hos pasienter med dialysekrevene terminal nyresvikt.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført studier i den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.2).

Eldre

I en studie som sammenlignet farmakokinetisk profil ved enkeltdoser og gjentatte doser av intravenøs metylnaltreksonbromid i en dose på 24 mg, hos friske unge (18 til 45 år, $n = 10$) og eldre (over 65 år, $n = 10$) forsøkspersoner, ble effekten av alder på metylnaltreksonbromideksponering funnet å være liten. Gjennomsnittlig "steady state" C_{max} og AUC hos eldre var 545 ng/ml og 412 ng·time/ml, henholdsvis ca 8,1 % og 20 % høyere enn hos unge forsøkspersoner. Det anbefales derfor ingen dosejustering basert på alder.

Kjønn

Det er ikke funnet vesentlige kjønnsforskjeller.

Vekt

En integrert analyse av farmakokinetikkdata fra friske forsøkspersoner indikerte at mg/kg dosejustert metylnaltreksonbromideksponering økte når kroppsvekten økte. Gjennomsnittlig metylnaltreksonbromideksponering ved 0,15 mg/kg over et vektområde på 38 til 114 kg var 179 (spredning = 139–240) ng•time/ml. Denne eksponeringen med dosen på 0,15 mg/kg kan oppnås med en vektgruppebasert dosejustering med en dose på 8 mg til en kroppsvekt på 38 til under 62 kg og en dose på 12 mg til en kroppsvekt på 62 til 114 kg, hvilket gir en gjennomsnittlig eksponering på 187 (spredning = 148–220) ng•time/ml. I tillegg viste analysen at en dose på 8 mg til en kroppsvekt på 38 til under 62 kg og en dose på 12 mg til en kroppsvekt på 62 til 114 kg tilsvarer gjennomsnittlige doser på henholdsvis 0,16 (spredning = 0,21–0,13) mg/kg og 0,16 (spredning = 0,19–0,11) mg/kg, basert på kroppsvektfordelingen av pasientene som deltok i studie 301 og 302.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I noen prekliniske studier på hunder ble det observert effekter på hjertet (forlenget aksjonspotensial i Purkinjefibre eller forlengelse av QTc intervall). Mekanismen av denne effekten er ikke kjent. Den humane hjerte-kalium-ione kanalen (hERG) ser imidlertid ikke ut til å være involvert.

Subkutane injeksjoner på 150 mg/kg/døgn av Relistor reduserte fertilitet hos rotter. Doser på inntil 25 mg/kg/døgn (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) påvirket ikke fertilitet eller generell reproduksjonsevne.

Det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotter eller kaniner. Subkutane injeksjoner på 150/100 mg/kg/døgn av Relistor hos rotter ga redusert vekt hos avkom, mens doser på inntil 25 mg/kg/døgn (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) ikke hadde noen effekt på fødsel, forløsning eller avkommets overlevelse og vekst.

Metylnaltreksonbromid utskilles via melken hos lakterende rotter.

Studiene er utført på unge rotter og hunder. Etter intravenøs injeksjon av metylnaltreksonbromid ble det oppdaget at unge rotter var mer sensitive enn voksne rotter overfor metylnaltrekson-relatert toksisitet. Hos unge rotter som ble behandlet med intravenøs metylnaltreksonbromid i 13 uker, oppstod det bivirkninger (forekomster av krampeanfallet og tungpustethet) ved doser (≥ 3 mg/kg/dag) og eksponering (5,4 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg) som var lavere enn dosene som forårsaket lignende toksisitet hos voksne rotter (20 mg/kg/dag). Det oppstod ingen bivirkninger hos unge rotter ved 1 mg/kg/dag eller hos voksne rotter ved 5 mg/kg/dag (henholdsvis 1,6 og 7,8 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg).

Etter intravenøs injeksjon av metylnaltreksonbromid i 13 uker ble det observert lignende metylnaltrekson-relatert toksisitet hos både unge og voksne hunder. Hos voksne og unge hunder som ble gitt metylnaltreksonbromid i dose på 20 mg/kg/dag, ble det observert kliniske tegn som tydet på CNS-toksisitet og forlengelse av QTc-intervall. Det oppstod ingen bivirkninger verken hos unge eller voksne hunder med en dose på 5 mg/kg/dag (44 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumkalsiumedetat
Glysinhydroklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Ferdigfylt sprøyte av klart type I-glass med nål i rustfritt stål, plastikk-stempel og stivt nåldeksel i polypropylen.

Pakningsstørrelser på 4, 7, 8 og 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/004/NO

EU/1/08/463/005/NO

EU/1/08/463/006/NO

EU/1/08/463/007/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. juli 2008

Dato for siste fornyelse: 27. mai 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.

Én ml inneholder 20 mg metylnaltreksonbromid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar oppløsning, fargeløs til lysegul, så godt som fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Relistor er indisert for behandlingen av opioidindusert forstoppelse når respons på avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig hos voksne pasienter, 18 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med kronisk smerte (unntatt pasienter som får palliativ behandling og har langtkommen sykdom)

Anbefalt dose av metylnaltreksonbromid er 12 mg (0,6 ml oppløsning) subkutant, etter behov, gitt som minst 4 doser ukentlig, opptil én gang daglig (7 doser ukentlig).

Hos disse pasientene bør behandlingen med vanlige avføringsmidler bli stoppet når behandlingen med Relistor startes (se pkt. 5.1).

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom (pasienter som får palliativ behandling)

Anbefalt dose av metylnaltreksonbromid er 8 mg (0,4 ml oppløsning) (for pasienter som veier 38–61 kg) eller 12 mg (0,6 ml oppløsning) (for pasienter som veier 62–114 kg).

Vanlig doseringsplan er en enkeltdose annenhver dag. Doser kan også gis med lengre intervall, etter klinisk behov.

Pasienter kan få to påfølgende doser med 24 timers mellomrom kun når det ikke har vært noen respons (avføring) på dosen dagen før.

Pasienter som veier mindre enn 38 kg eller mer enn 114 kg, bør bruke Relistor-hetteglass fordi den anbefalte mg/kg-dosen ikke kan gis nøyaktig med den ferdigfylte sprøyten.

Hos pasienter som får palliativ behandling er Relistor lagt til vanlig avførende behandling (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det anbefales ingen dosejustering som følge av alder (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) bør dosen av metylnaltreksonbromid reduseres fra 12 mg til 8 mg (0,4 ml oppløsning) for de som veier mellom 62 og 114 kg. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en vekt som faller utenfor intervallet 62–114 kg (se pkt. 5.2), må redusere mg/kg-dosen med 50 %. Disse pasientene bør bruke Relistor-hetteglass og ikke den ferdigfylte sprøyten. Det foreligger ingen data fra pasienter med terminal nyresvikt i dialyse, og metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C), og metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av metylnaltreksonbromid hos barn under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Relistor gis som en subkutan injeksjon.

Det anbefales å variere injeksjonssted. Det er ikke anbefalt å injisere i områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.

De tre områdene på kroppen som anbefales for injeksjon av Relistor er lårene, magen og overarmene.

Relistor kan injiseres uten å ta hensyn til matinntak.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med kjent eller mistenkt mekanisk gastrointestinal obstruksjon, pasienter med økt risiko for tilbakevendende obstruksjon eller pasienter med akutt kirurgisk abdomen er kontraindisert på grunn av risikoen for gastrointestinal perforasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlighetsgrad og forverrede symptomer

Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere alvorlige, vedvarende og/eller forverrede symptomer.

Hvis det oppstår alvorlig eller vedvarende diaré under behandlingen, bør pasienter rådes til å avbryte behandlingen med metylnaltreksonbromid og konsultere legen sin.

Forstoppelse som ikke er relatert til opioidbruk

Metylnaltreksonbromids aktivitet er undersøkt hos pasienter med forstoppelse induisert av opioider. Relistor bør derfor ikke brukes til behandling av pasienter med forstoppelse som ikke er relatert til opioidbruk.

Raskt innsettende avføring

Data fra kliniske studier indikerer at behandling med metylnaltreksonbromid kan gi raskt innsettende (innen 30 til 60 minutter i gjennomsnitt) avføring.

Varighet av behandlingen

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom

Metylnaltreksonbromidbehandling hos voksne pasienter med langtkommen sykdom er ikke undersøkt i kliniske studier i mer enn 4 måneder, og bør derfor kun brukes i en begrenset periode (se pkt. 5.1).

Nedsatt lever- nyrefunksjon

Metylnaltreksonbromid er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller dialysekrevene terminal nyresvikt (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale (GI) forhold og GI perforasjon

Bruk metylnaltreksonbromid med forsiktighet hos pasienter med kjente eller mistenkte lesjoner i GI-traktus.

Bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med kolostomi, peritonealkateter, aktiv divertikkelsykdom eller avføringsblokkering er ikke studert. Derfor skal Relistor kun administreres med forsiktighet hos disse pasientene.

Tilfeller av gastrointestinal (GI) perforasjon er rapportert i perioden etter godkjenning etter bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter med tilstander som kan knyttes til lokalisert eller diffus reduksjon av strukturell integritet i veggen i GI-traktus (f.eks. magesår, pseudoobstruksjon (Ogilvies syndrom), divertikkelsykdom, infiltrerende maligniteter i GI-traktus eller peritoneale metastaser). Den totale nytte-risikoprofilen skal tas i betraktning ved bruk av metylnaltreksonbromid hos pasienter som har disse tilstandene eller andre tilstander som kan føre til nedsatt integritet i veggen i GI-traktus (f.eks. Crohns sykdom). Pasientene skal overvåkes for alvorlige, vedvarende eller forverrede abdominale smerter – ved slike symptomer skal metylnaltreksonbromid seponeres.

Opioid abstinens

Symptomer på opioid abstinens, inkludert hyperhidrose, frysninger, oppkast, abdominale smerter, palpitasjoner og rødming har forekommet hos pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid. Pasienter med forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren kan ha økt risiko for opioid abstinens og/eller redusert analgesi. Dette må tas i betraktning når metylnaltreksonbromid forskrives til disse pasientene.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylnaltreksonbromid påvirker ikke farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres av cytokrom P450 (CYP)-isozymer. Metylnaltreksonbromid metaboliseres minimalt av CYP-isozymer. *In vitro* metabolismestudier indikerer at metylnaltreksonbromid ikke hemmer aktiviteten til CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4, mens det er en svak hemmer av metabolismen til et CYP2D6-modellsubstrat. I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske voksne mannlige forsøkspersoner påvirket ikke en subkutan dose av metylnaltreksonbromid på 0,3 mg/kg metabolismen av deksametofan, et CYP2D6-substrat, i signifikant grad.

Det OCT-relaterte (OCT = organisk kationisk transportør) legemiddelinteraksjonspotensialet mellom metylnaltreksonbromid og en OCT-inhibitor ble undersøkt hos 18 friske forsøkspersoner ved å sammenligne metylnaltreksons farmakokinetiske enkeltdoseprofil før og etter gjentatte doser på 400 mg av cimetidin. Nyreclearance av metylnaltreksonbromid ble redusert etter administrasjon av gjentatte doser av cimetidin (fra 31 liter/time til 18 liter/time). Dette ga imidlertid en liten reduksjon av totalclearance (fra 107 liter/time til 95 liter/time). Følgelig ble det ikke sett noen vesentlig endring i metylnaltreksonbromidens AUC eller C_{\max} før og etter administrasjon av gjentatte doser av cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av metylnaltreksonbromid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Metylnaltreksonbromid skal ikke brukes under graviditet, hvis det ikke er strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om metylnaltreksonbromid utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av metylnaltreksonbromid i morsmelk. Ved beslutning om å fortsette/avbryte amming eller å fortsette/avbryte behandling med metylnaltreksonbromid bør hensyn til nytten av amming for barnet og nytten av behandling med metylnaltreksonbromid for kvinnen vurderes.

Fertilitet

Subkutaninjeksjoner av Relistor på 150 mg/kg/dag reduserte fertiliteten hos rotter. Doser opp til 25 mg/kg/dag (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) påvirket ikke fertiliteten eller den generelle reproduksjonsevnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylnaltreksonbromid har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå, og dette kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene hos alle pasienter eksponert for metylnaltreksonbromid i alle faser av placebokontrollerte studier var abdominalsmerter, kvalme, diaré og flatulens. Vanligvis var disse reaksjonene milde eller moderate.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Vanlige: Opioidabstinenslignende symptomer (som f.eks. frysninger, skjelving, rhinoré, piloereksjon, hetetokter, hjertebank, unormalt høy svetteutsondring, oppkast, abdominale smerter)

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent: Gastrointestinal perforasjon (se pkt. 4.4)

Vanlige: Oppkast

Svært vanlige: Abdominalsmerte, kvalme, diaré, flatulens

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. svie, brenning, smerte, rødhet, ødem)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

En studie med friske forsøkspersoner viste ortostatisk hypotensjon i forbindelse med en dose på 0,64 mg/kg gitt som en intravenøs bolus.

Ved en eventuell overdosering bør tegn og symptomer på ortostatisk hypotensjon overvåkes og rapporteres til lege. Behandling bør initieres ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Laksantia, perifere opioidreseptorantagonister, ATC-kode: A06AH01

Virkningsmekanisme

Metylnaltreksonbromid er en selektiv antagonist av opioidbinding til μ -reseptoren. *In vitro*-studier har vist at metylnaltreksonbromid er en μ -opioidreseptorantagonist (hemningskonstant $[K_i] = 28$ nM), som er 8 ganger mindre potent overfor opioide kappa-reseptorer ($K_i = 230$ nM) og har betydelig redusert affinitet overfor opioide delta-reseptorer.

Som et kvartært amin har metylnaltreksonbromid begrenset evne til å passere blod/hjerne-barrieren. Dette gjør at metylnaltreksonbromid kan fungere som en perifertvirkende μ -opioidantagonist i vev som gastrointestinaltraktus, uten å påvirke opioidmedierte analgetiske effekter på sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med kronisk smerte som ikke er kreftrelatert
Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid, ved behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter med kronisk smerte som ikke er kreftrelatert, ble vist i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (studie 3356). I denne studien var medianalder 49 år (spredning 23-83); 60 % var kvinner. De fleste hadde en primærdiagnose med ryggsmerte.

Studie 3356 sammenlignet 4-ukers behandlingsregimer med metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig og metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag med placebo. En 4-ukers dobbeltblind-periode ble etterfulgt av en 8-ukers, åpen doseringsperiode, hvor metylnaltreksonbromid kunne brukes etter behov, men ikke oftere enn en gang daglig. Totalt 460 pasienter (metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig, $n = 150$, metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag, $n = 148$, placebo, $n = 162$) ble behandlet i dobbeltblindperioden. Pasientene hadde historikk med kronisk smerte som ikke var kreftrelatert, og tok opioider med stabile doser på minst 50 mg orale morfinekvivalenter pr. dag. Pasientene hadde opioidindusert forstoppelse (< 3 avføringer uten nødmedisin pr. uke i løpet av screening perioden). Pasientene ble pålagt å stanse all tidligere laksantiabehandling.

Det første primære endepunktet var andelen pasienter som hadde avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første doseadministrasjon, og det andre var andelen aktive injeksjoner som resulterte i avføring uten nødmedisin innen 4 timer i løpet av den dobbeltblinde fasen. Avføring uten nødmedisin ble definert som avføring som skjedde uten bruk av laksantia i løpet av de foregående 24 timene.

Andelen pasienter som hadde avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første dose var 34,2 % i den kombinerte metylnaltreksonbromidgruppen versus 9,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Gjennomsnittlig prosentandel av metylnaltreksonbromid som resulterte i avføring uten nødmedisin innen 4 timer var henholdsvis 28,9 % og 30,2 % for dosegruppene en gang daglig og annenhver dag, sammenlignet med henholdsvis 9,4 % og 9,3 % for tilsvarende placeboregimer ($p < 0,001$).

Det viktigste sekundære endepunktet av justert gjennomsnittlig endring fra baseline i ukentlig avføring uten nødmedisin, var 3,1 i behandlingsgruppen som fikk metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig, 2,1 i behandlingsgruppen som fikk metylnaltreksonbromid 12 mg annenhver dag, og 1,5 i placebogruppen i løpet av 4-ukers dobbeltblindperioden. Forskjellen på 1,6 avføringer uten nødmedisin pr. uke mellom metylnaltreksonbromid 12 mg en gang daglig og placebo er statistisk signifikant ($p < 0,001$) og har klinisk betydning.

Et annet sekundært endepunkt evaluerte andelen pasienter med ≥ 3 avføringer uten nødmedisin pr. uke i løpet av 4-ukers dobbeltblindfasen. Dette ble oppnådd hos 59 % av pasientene i gruppen som fikk metylnaltrekson 12 mg daglig ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 61 % av de som fikk legemidlet annenhver dag ($p < 0,001$ vs. placebo), og hos 38 % av placebobehandlede pasienter. En supplerende analyse evaluerte prosentandelen av pasienter som oppnådde ≥ 3 fullstendige avføringer uten nødmedisin pr. uke og en økning på ≥ 1 fullstendig avføring uten nødmedisin pr. uke i minst tre av de fire behandlingsukene. Dette ble oppnådd hos 28,7 % av pasientene i gruppen som fikk daglig metylnaltrekson 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 14,9 % av de som fikk legemidlet annenhver dag ($p = 0,012$ vs. placebo), og hos 6,2 % av placebobehandlede pasienter.

Det var ingen holdepunkter for ulike effekter av kjønn på sikkerhet eller effekt. Effekten på rase kunne ikke analyseres fordi studiepopulasjonen hovedsakelig var kaukasiere (90 %). Median daglig opioiddose varierte ikke betydelig fra baseline, hverken hos metylnaltreksonbromidbehandlede pasienter eller hos placebobehandlede pasienter.

Det var ingen klinisk relevante endringer fra baseline i smertevurdering, hverken hos metylnaltreksonbromid- eller placebobehandlede pasienter.

Bruk av metylnaltreksonbromid for behandling av opioidindusert forstoppelse utover 48 uker har ikke blitt evaluert i kliniske studier.

Opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter med langtkommen sykdom

Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid, ved behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter som får palliativ behandling, ble vist i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. I disse studiene var medianalder 68 år (spredning 21-100), 51 % var kvinner. I begge studier hadde pasientene langtkommen terminal sykdom og begrensede leveutsikter. De fleste hadde en primærdiagnose med uhelbredelig kreft, andre primærdiagnoser var terminal KOLS/emfysem, kardiovaskulær sykdom/hjertesvikt, Alzheimers sykdom/demens, HIV/AIDS og annen langtkommen sykdom. Før screening hadde pasienter opioidindusert forstoppelse definert som enten < 3 avføringer siste uke eller ingen avføringer på > 2 dager.

Studie 301 sammenlignet metylnaltreksonbromid med placebo, gitt som en dobbeltblind subkutan enkeltdose på 0,15 mg/kg eller 0,3 mg/kg. Den dobbeltblinde dosen ble etterfulgt av en 4 ukers åpen doseringsperiode, hvor metylnaltreksonbromid kunne brukes etter behov, ikke mer enn 1 dose i en 24 timers periode. I begge studieperioder opprettholdt pasientene sitt vanlige laksantieregime. Totalt 154 pasienter (metylnaltreksonbromid 0,15 mg/kg, $n = 47$, metylnaltreksonbromid 0,3 mg/kg, $n = 55$, placebo, $n = 52$) ble behandlet i den dobbeltblinde perioden. Det primære endepunktet var andel pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter den dobbeltblinde dosen av studielegemiddel. En signifikant større andel metylnaltreksonbromid-behandlede pasienter hadde avføring innen 4 timer etter den dobbeltblinde dosen (62 % for 0,15 mg/kg og 58 % for 0,3 mg/kg) enn placebobehandlede pasienter (14 %), $p < 0,0001$ for hver dose sammenlignet med placebo.

Studie 302 sammenlignet dobbeltblinde, subkutane doser av metylnaltreksonbromid med placebo, gitt annenhver dag i 2 uker. I første uke (dag 1, 3, 5, 7) fikk pasientene enten 0,15 mg/kg av metylnaltreksonbromid eller placebo. I andre uke kunne en pasients tildelte dose økes til 0,30 mg/kg hvis pasienten hadde 2 eller færre avføringer uten nødmedisin inntil dag 8. Pasientenes bestemte dose kunne til enhver tid reduseres avhengig av toleranse. Data fra 133 (62 metylnaltreksonbromid, 71 placebo) pasienter ble analysert. Det var 2 primære endepunkter: andel av pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter første dose med studielegemiddel og andel pasienter med avføring uten nødmedisin innen 4 timer etter minst 2 av de 4 første dosene med studielegemiddel. En større andel av pasientene behandlet med metylnaltreksonbromid hadde avføring innen 4 timer etter første dose (48 %) sammenlignet med de placebobehandlede pasientene (16 %), $p < 0,0001$. Pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid hadde også signifikant høyere andel av avføring innen 4 timer etter minst 2 av de 4 første dosene (52 %) enn placebobehandlede pasienter (9 %), $p < 0,0001$. Avføringskonsistens var ikke betydelig forbedret hos pasienter som hadde myk avføring ved baseline.

Det var ingen holdepunkter for ulike effekter av alder eller kjønn på sikkerhet eller effekt i noen av studiene. Effekten på rase kunne ikke analyseres fordi studiepopulasjonen hovedsakelig var kaukasiere (88 %).

Responsvarighet ble vist i studie 302, hvor avføringsresponsgrad vedvarte fra dose 1 til dose 7 i den 2 ukers dobbeltblinde perioden.

Effekt og sikkerhet av metylnaltreksonbromid ble også vist i en åpen behandling gitt fra dag 2 til uke 4 i studie 301, og i to åpne forlengelsesstudier (301EXT og 302EXT) hvor metylnaltreksonbromid ble gitt etter behov i inntil 4 måneder (kun 8 pasienter opp til dette tidspunktet). Totalt fikk henholdsvis 136, 21 og 82 pasienter minst én åpen dose i studiene 301, 301EXT og 302EXT. Relistor ble administrert hver 3,2. dag (mediant doseringsintervall, med et spenn på 1–39 dager).

Graden av avføringsrespons ble opprettholdt gjennom forlengelsesstudiene hos pasienter som fortsatte behandlingen.

Det var ingen signifikant sammenheng mellom baseline opioiddose og avføringsrespons hos metylnaltreksonbromid behandlede pasienter i disse studiene. Median døgndose av opioid var heller ikke vesentlig forskjellig fra baseline hverken hos pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid eller hos placebobehandlede pasienter. Det var ingen klinisk relevante endringer i smertevurdering fra baseline hos metylnaltreksonbromid- eller placebobehandlede pasienter.

Effekt på hjertepolarisering

I en dobbeltblind, randomisert, parallellgruppe EKG-studie med subkutane enkeltdoser av metylnaltreksonbromid (0,15, 0,30 og 0,50 mg/kg) hos 207 friske, frivillige forsøkspersoner, ble det ikke funnet tegn på QT/QTc-forlengelse eller andre holdepunkter for noen effekt på sekundære EKG-parametere eller bølgeformsmorfologi sammenlignet med placebo og en positiv kontroll (400 mg moksifloksacin gitt oralt).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metylnaltreksonbromid absorberes raskt, og maksimale konsentrasjoner (C_{max}) oppnås ca 0,5 timer etter subkutan administrasjon. C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker proporsjonalt med dosen ved doseøkning fra 0,15 mg/kg til 0,5 mg/kg. Absolutt biotilgjengelighet av en subkutan dose på 0,30 mg/kg sammenlignet med en intravenøs dose på 0,30 mg/kg er 82 %.

Distribusjon

Metylnaltreksonbromid har moderat vevsfordistribusjon. Distribusjonsvolumet ved "steady state" (V_{ss}) er ca 1,1 liter/kg. Metylnaltreksonbromid er minimalt bundet til humane plasmaproteiner (11,0 % til 15,3 %), bestemt ved likevektsdialyse.

Biotransformasjon

Metylnaltreksonbromid metaboliseres i liten grad hos mennesker, basert på mengden av metylnaltreksonbromidmetabolitter gjenfunnet i ekskretorer. Omdannelse til metyl-6-naltreksolisomerer og metylnaltreksonsulfat synes å være den primære metabolismeveien. Hver av de metyl-6-naltreksolisomerene har noe mindre antagonistaktivitet enn dets forgjengerforbindelse og en lav eksponering i plasma med nivåer på ca 8 % av legemiddelrelaterte forbindelser. Metylnaltreksonsulfat er en inaktiv metabolitt, og er til stede i plasma med nivåer på ca 25 % av legemiddelrelaterte forbindelser. N-demetylering av metylnaltreksonbromid for dannelselse av naltrekson er ikke signifikant og utgjør 0,06 % av den administrerte dosen.

Eliminasjon

Metylnaltreksonbromid elimineres hovedsakelig som uendret virkestoff. Omtrent halvparten av dosen utskilles i urin og noe mindre i fæces. Terminal distribusjonshalveringstid ($t_{1/2}$) er ca 8 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon på systemisk eksponering for metylnaltreksonbromid er undersøkt hos 8 forsøkspersoner hver, med Child-Pugh-klasse A og B, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Resultater viste ingen vesentlig effekt av nedsatt leverfunksjon på metylnaltreksonbromidens AUC eller C_{max} . Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på metylnaltreksonbromidens farmakokinetikk er ikke undersøkt.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med frivillige forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, som fikk en enkeltdose av metylnaltreksonbromid på 0,30 mg/kg, hadde nedsatt nyrefunksjon en uttalt effekt på nyreutskillelse av metylnaltreksonbromid. Nyreclearance av metylnaltreksonbromid reduseres med økende alvorlighetsgrad av nyresvikt. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon reduserte nyreclearance av metylnaltreksonbromid 8 til 9 ganger, men dette ga bare en dobling av total metylnaltreksonbromideksponering (AUC). C_{max} ble ikke signifikant endret. Det er ikke utført studier hos pasienter med dialysekrevene terminal nyresvikt.

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført studier i den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.2).

Eldre

I en studie som sammenlignet farmakokinetisk profil ved enkeltdoser og gjentatte doser av intravenøs metylnaltreksonbromid i en dose på 24 mg, hos friske unge (18 til 45 år, $n = 10$) og eldre (over 65 år, $n = 10$) forsøkspersoner, ble effekten av alder på metylnaltreksonbromideksponering funnet å være liten. Gjennomsnittlig "steady state" C_{max} og AUC hos eldre var 545 ng/ml og 412 ng·time/ml, henholdsvis ca 8,1 % og 20 % høyere enn hos unge forsøkspersoner. Det anbefales derfor ingen dosejustering basert på alder.

Kjønn

Det er ikke funnet vesentlige kjønnsforskjeller.

Vekt

En integrert analyse av farmakokinetikkdata fra friske forsøkspersoner indikerte at mg/kg dosejustert metylnaltreksonbromideksponering økte når kroppsvekten økte. Gjennomsnittlig metylnaltreksonbromideksponering ved 0,15 mg/kg over et vektområde på 38 til 114 kg var 179 (spredning = 139–240) ng·time/ml. Denne eksponeringen med dosen på 0,15 mg/kg kan oppnås med

en vektgruppebasert dosejustering med en dose på 8 mg til en kroppsvekt på 38 til under 62 kg og en dose på 12 mg til en kroppsvekt på 62 til 114 kg, hvilket gir en gjennomsnittlig eksponering på 187 (spredning = 148–220) ng•time/ml. I tillegg viste analysen at en dose på 8 mg til en kroppsvekt på 38 til under 62 kg og en dose på 12 mg til en kroppsvekt på 62 til 114 kg tilsvarer gjennomsnittlige doser på henholdsvis 0,16 (spredning = 0,21–0,13) mg/kg og 0,16 (spredning = 0,19–0,11) mg/kg, basert på kroppsvektfordelingen av pasientene som deltok i studie 301 og 302.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I noen prekliniske studier på hunder ble det observert effekter på hjertet (forlenget aksjonspotensial i Purkinjefibre eller forlengelse av QTc intervall). Mekanismen av denne effekten er ikke kjent. Den humane hjerte-kalium-ione kanalen (hERG) ser imidlertid ikke ut til å være involvert.

Subkutane injeksjoner på 150 mg/kg/døgn av Relistor reduserte fertilitet hos rotter. Doser på inntil 25 mg/kg/døgn (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) påvirket ikke fertilitet eller generell reproduksjonsevne.

Det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotter eller kaniner. Subkutane injeksjoner på 150/100 mg/kg/døgn av Relistor hos rotter ga redusert vekt hos avkom, mens doser på inntil 25 mg/kg/døgn (18 ganger den humane eksponeringen [AUC] ved en subkutan dose på 0,3 mg/kg) ikke hadde noen effekt på fødsel, forløsning eller avkommets overlevelse og vekst.

Metylnaltreksonbromid utskilles via melken hos lakterende rotter.

Studiene er utført på unge rotter og hunder. Etter intravenøs injeksjon av metylnaltreksonbromid ble det oppdaget at unge rotter var mer sensitive enn voksne rotter overfor metylnaltrekson-relatert toksisitet. Hos unge rotter som ble behandlet med intravenøs metylnaltreksonbromid i 13 uker, oppstod det bivirkninger (forekomster av krampeanfallet og tungpustethet) ved doser (≥ 3 mg/kg/dag) og eksponering (5,4 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg) som var lavere enn dosene som forårsaket lignende toksisitet hos voksne rotter (20 mg/kg/dag). Det oppstod ingen bivirkninger hos unge rotter ved 1 mg/kg/dag eller hos voksne rotter ved 5 mg/kg/dag (henholdsvis 1,6 og 7,8 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg).

Etter intravenøs injeksjon av metylnaltreksonbromid i 13 uker ble det observert lignende metylnaltrekson-relatert toksisitet hos både unge og voksne hunder. Hos voksne og unge hunder som ble gitt metylnaltreksonbromid i dose på 20 mg/kg/dag, ble det observert kliniske tegn som tydet på CNS-toksisitet og forlengelse av QTc-intervall. Det oppstod ingen bivirkninger verken hos unge eller voksne hunder med en dose på 5 mg/kg/dag (44 ganger eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dose på 0,15 mg/kg).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumkalsiumedetat
Glysinhydroklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Ferdigfylt sprøyte av klart type I-glass med nål i rustfritt stål, plastikk-stempel og stivt nåldeksel i polypropylen.

Pakningsstørrelser på 4, 7, 8 og 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/008/NO

EU/1/08/463/009/NO

EU/1/08/463/010/NO

EU/1/08/463/011/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. juli 2008

Dato for siste fornyelse: 27. mai 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra,
Polen

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKETEKST (PAKNING MED HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.

Én ml inneholder 20 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass med 0,6 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Relistor 12 mg/0,6 ml

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKETEKST (PAKNING MED HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.
Én ml inneholder 20 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

2 hetteglass med 0,6 ml
2 sterile 1 ml injeksjonssprøyter med nål som kan trekkes inn
4 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Relistor 12 mg/0,6 ml

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKETEKST (PAKNING MED HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.
Én ml inneholder 20 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

7 hetteglass med 0,6 ml
7 sterile 1 ml injeksjonssprøyter med nål som kan trekkes inn
14 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/003/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Relistor 12 mg/0,6 ml

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKETEKST (PAKNING MED FERDIGFYLTE SPRØYTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,4 ml inneholder 8 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/004/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

RELISTOR 8 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKETEKST (PAKNING MED FERDIGFYLTE SPRØYTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,4 ml inneholder 8 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

7 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/005/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

RELISTOR 8 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKETEKST (PAKNING MED FERDIGFYLTE SPRØYTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,4 ml inneholder 8 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

8 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/006/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

RELISTOR 8 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKETEKST (PAKNING MED FERDIGFYLTE SPRØYTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,4 ml inneholder 8 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

10 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/007/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

RELISTOR 8 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKETEKST (PAKNING MED FERDIGFYLTE SPRØYTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/008/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

RELISTOR 12 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKETEKST (PAKNING MED FERDIGFYLTE SPRØYTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

7 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/009/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

RELISTOR 12 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKETEKST (PAKNING MED FERDIGFYLTE SPRØYTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

8 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/010/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

RELISTOR 12 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKETEKST (PAKNING MED FERDIGFYLTE SPRØYTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Metylnaltreksonbromid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

10 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/011/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

RELISTOR 12 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**ETIKETTEKST FOR BRETTETS LOKK (PAKNING MED FORHÅNDSFYLTE
SPRØYTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Metylnaltreksonbromid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Subkutan bruk (s.c.)

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

0,6 ml oppløsning (12 mg metylnaltreksonbromid)

Les pakningsvedlegget før bruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

TEKST FOR SPRØYTEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Relistor 8 mg injeksjon

Metylnaltreksonbromid
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**ETIKETTEKST FOR BRETTETS LOKK (PAKNING MED FORHÅNDSFYLTE
SPRØYTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Metylnaltreksonbromid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Subkutan bruk (s.c.)

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

0.4 ml oppløsning (8 mg metylnaltreksonbromid)

Les pakningsvedlegget før bruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

TEKST FOR SPRØYTEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Relistor 12 mg injeksjon

Metylnaltreksonbromid
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ETIKETTEKST FOR DEN MELLOMSTE ESKEN (PAKNING MED HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Metylnaltreksonbromid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Sprøytenål trekkes inn etter bruk

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST FOR HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Relistor 12 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Metylnaltreksonbromid
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml oppløsning (12 mg metylnaltreksonbromid)

6. ANNET

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Relistor 12 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning metylnaltreksonbromid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Relistor er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Relistor
3. Hvordan du bruker Relistor
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Relistor
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Relistor er og hva det brukes mot

Relistor inneholder et virkestoff kalt metylnaltreksonbromid som virker ved å blokkere de bivirkningene av opioidbasert smertemedisin som påvirker tarmen.

Det behandler forstoppelse som er forårsaket av legemidler for moderat til alvorlig smerte, kalt opioider (for eksempel morfin eller kodein). Det er brukt til pasienter når andre legemidler mot forstoppelse, kalt laksativer, ikke har virket bra nok. Opioider foreskrives av legen din. Legen din vil si deg om du bør slutte med eller fortsette å ta avføringsmidler når du begynner å bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet er til bruk for voksne (over 18 år).

2. Hva du må vite før du bruker Relistor

Bruk ikke Relistor

- Dersom du er allergisk overfor metylnaltreksonbromid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du eller legen din vet at tarmen din har vært eller er blokkert eller at tarmene dine er i en slik tilstand at det er et umiddelbart behov for kirurgisk inngrep (som må diagnostiseres av legen din).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Relistor.

- Hvis du har alvorlige buksymptomer som vedvarer eller forverres, bør du kontakte legen din umiddelbart fordi dette kan være symptomer på at et hull dannes i tarmveggen din (tarmperforasjon). Se avsnitt 4.
- Hvis du har Crohns sykdom eller sår i mage eller tarm (gastrointestinale sår)
- Hvis du føler deg kvalm, kaster opp, skjelver, svetter, har vondt i magen og/eller kjenner rask hjerterytme kort tid etter å ha tatt Relistor, bør du rådføre deg med lege
- Hvis du har alvorlig lever- eller nyresykdom

- Hvis du får kraftig eller vedvarende diaré (hyppige vandige avføringer), må du avslutte behandlingen og oppsøke lege umiddelbart.
- Det er viktig å være i nærheten av et toalett med tilgjengelig hjelp ved behov, da avføring kan komme innen 30 minutter etter injeksjon av legemidlet.
- Snakk med legen din hvis du får magesmerte med vedvarende kvalme, (uvelhet) eller oppkast som er nytt eller har blitt forverret.
- Snakk også med legen din hvis du har kolostomi, en slange i magen (peritonealkateter) eller lider av divertikkelsykdom eller avføringsblokkering ettersom dette legemidlet må brukes med forsiktighet i slike tilfeller.
- Dersom du får lindrende behandling for langtkommen sykdom vil dette legemidlet bare brukes i en begrenset periode, som vanligvis vil være mindre enn 4 måneder. Dette legemidlet bør ikke brukes til behandling av pasienter med forstoppelse som ikke er relatert til opioidbruk. Snakk med legen din hvis du har hatt forstoppelse før du begynte å bruke opioider (mot smerte).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år ettersom potensiell risiko og fordeler ikke er kjent.

Andre legemidler og Relistor

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din kan la deg ta andre legemidler, inkludert de som brukes mot forstoppelse.

Graviditet og amming

Effektene av metylnaltreksonbromid hos gravide kvinner er ikke kjente. Legen din vil bestemme om du kan bruke Relistor hvis du er gravid.

Kvinner som bruker dette legemidlet bør ikke amme da det ikke er kjent om metylnaltreksonbromid går over i morsmelk hos mennesker.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet er en vanlig bivirkning av dette legemidlet. Dette kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Relistor

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Relistor

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for pasienter med langvarig smerte (unntatt pasienter som får lindrende behandling for langtkommen sykdom) er 12 mg metylnaltreksonbromid (0,6 ml oppløsning) gitt som en injeksjon under huden, etter behov, men minst 4 ganger i uken og opptil en gang om dagen (7 ganger i uken).

Den anbefalte dosen for pasienter som får lindrende behandling for langtkommen sykdom er 8 mg metylnaltreksonbromid (0,4 ml oppløsning) for pasienter som veier 38-61 kg, eller 12 mg (0,6 ml

oppløsning) for pasienter som veier 62-114 kg. Dosen gis hver 48. time (annenhver dag) som en injeksjon under huden.

Legen din bestemmer dosen din.

Dette legemidlet gis ved en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon) i (1) lårene dine, (2) magen din eller (3) overarmene dine (hvis du ikke injiserer på deg selv). (Se INSTRUKSER FOR Å KLARGJØRE OG GI EN INJEKSJON AV RELISTOR på slutten av dette pakningsvedlegget.)

Du kan få en avføring innen noen få minutter til noen få timer etter injeksjonen, og derfor anbefales det å ha et toalett eller et bekken i nærheten.

Dersom du tar for mye av Relistor

Dersom du har fått i deg for mye av dette legemidlet (ved å injisere for mye ved en enkelt anledning eller ved å ta mer enn én injeksjon i løpet av 24 timer) kan du føle deg svimmel når du reiser deg opp, så kontakt lege eller apotek omgående. Ta alltid med deg legemidlets yttereske, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Relistor

Kontakt lege eller apotek så raskt som mulig dersom du har glemt en dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Relistor

Du bør snakke med lege eller apotek dersom du ønsker å avbryte behandlingen med dette legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tilfeller der et hull utvikler seg i tarmveggen (gastrointestinal perforasjon) er rapportert hos pasienter som bruker Relistor. Hvor ofte dette skjer, er ikke kjent fra de data som er tilgjengelig. Hvis du får magespine som enten er kraftig eller ikke vil gi seg, avslutt bruken av dette legemidlet og ta kontakt med lege umiddelbart.

De følgende bivirkninger er svært vanlige og kan oppstå hos flere enn 1 av 10 mennesker. Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, og de enten er alvorlige eller ikke vil gi seg, bør du snakke med legen din:

- Smerter i buken (magesmerter)
- Kvalme
- Diaré (hyppige vandige avføringer)
- Luft i magen

Andre vanlige bivirkninger som kan oppstå hos opptil én av 10 mennesker er:

- Svimmelhet (ørhet)
- Opioidabstinenslignende symptomer (ethvert av følgende: frysninger, skjelving, rennende nese, svette, gåsehud, rødme, rask hjerterytm)

- Reaksjon på injeksjonsstedet (f.eks. svie, brenning, smerte, rødhet, ødem)
- Oppkast

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Relistor

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk dette legemidlet kun hvis oppløsningen er klar, fargeløs til lysegul og ikke inneholder flak eller partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Relistor

- Virkestoffet er metylnaltreksonbromid. Hvert hetteglass med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid. En ml inneholder 20 mg metylnaltreksonbromid.
- Hjelpetoffer er natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (for å justere pH) og natriumhydroksid (for å justere pH).

Hvordan Relistor ser ut og innholdet i pakningen

Relistor er en injeksjonsvæske, oppløsning. Den er klar, fargeløs til lysegul, og inneholder ikke flak eller partikler.

Hvert hetteglass inneholder 0,6 ml oppløsning.

Pakninger med mer enn ett hetteglass inneholder indre esker som inneholder: ett hetteglass, en 1 ml sprøyte med en nål som kan trekkes inn, og to injeksjonstørk.

Følgende pakninger er tilgjengelige:

Ett hetteglass

Pakning med 2 hetteglass, 2 injeksjonssprøyter med en nål som kan trekkes inn, og 4 injeksjonstørk (dvs. 2 indre esker).

Pakning med 7 hetteglass, 7 injeksjonssprøyter med en nål som kan trekkes inn, og 14 injeksjonstørk (dvs. 7 indre esker).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekkia

Tilvirker

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra,
Polen

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel. + 370 5 279 0762

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 89 52 110

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: +32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: + 420 257 222 034
e-mail: mail.cz@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi
Fióktelepe
Tel. +420 257 222 034
e-mail: mail.hu@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: ++49 89 55066760
e-mail: mail.de@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 288 06119
e-mail: benelux@sobi.com

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: +372 6 827 400

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS
Tlf: +47 66 82 34 00
e-mail: mail.no@sobi.com

Ελλάδα

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Τηλ: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 89 55066760
e-mail: mail.de@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L
Tel: + 34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL
Tél: + 33 1 85 78 03 40
e-mail: mail.fr@sobi.com

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Κύπρος

M.S. Jacovides & Co Ltd
Τηλ: + 357 22 0056200

Latvija

PharmaSwiss UAB
Tel: + 371 67502185

Polska

Valeant sp. z o.o. sp. j.
Tel.: +48 17 865 51 00

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L
Tel: +34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

România

Valeant Pharma SRL
Tel: +40 374 102 600

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 2364 700

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +420 257 222 034
e-mail: mail.sk@sobi.com

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Puh./Tel: +358 201 558 840
e-mail: mail.fi@sobi.com

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: +46 8 697 20 00
e-mail: mail.se@sobi.com

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

PASIENTENS SJEKKLISTE

Denne delen inneholder viktige spørsmål som du må besvare før du tar Relistor, og under behandlingen med Relistor.

Hvis du svarer Nei på noen av spørsmålene nedenfor under behandlingen med dette legemidlet, må du ta kontakt med din lege, sykepleier eller apoteker.

1. Mottar du behandling med opioider (for eksempel morfin eller kodein) for sykdommen du har?
2. Er det 48 timer eller mer siden siste avføring?
3. Kjenner du teknikken med å injisere deg selv, eller har du diskutert dette med legen din (eller sykepleier eller apoteker)?
4. Er du mobil nok til å nå toalettet, eller har du noen som kan hjelpe deg?
5. Har du kontaktnummeret til sykepleier eller legesenter?

INSTRUKSER FOR Å KLARGJØRE OG GI EN INJEKSJON AV RELISTOR

Dette punktet er delt i følgende underpunkter:

Innledning

Trinn 1: Klargjøre til en injeksjon

Trinn 2: Klargjøre injeksjonssprøyten

Trinn 3: Velge og klargjøre et injeksjonssted

Trinn 4a: Injisere Relistor ved hjelp av en forbrukspakning med injeksjonssprøyte og nål som kan trekkes inn

Trinn 4b: Injisere Relistor ved hjelp av standard injeksjonssprøyte og injeksjonsnål.

Trinn 5 Kassering av utstyr

Innledning

Følgende instruksjoner forklarer hvordan Relistor skal injiseres. Les instruksene nøye og følg dem trinn for trinn. Du vil få opplæring av din lege, sykepleier eller apoteker i teknikker for å sette injeksjon selv. Ikke forsøk å sette en injeksjon før du er sikker på at du forstår hvordan injeksjonen skal settes. Denne injeksjonen skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

Du kan enten motta en pakning som inneholder en indre eske med alt du trenger for injeksjonen, eller kun et hetteglass. Hvis du kun mottar hetteglasset, vil du måtte skaffe deg injeksjonstørk og en injeksjonssprøyte.

Trinn 1: Klargjøre til en injeksjon

1. Velg en flat, ren og godt belyst arbeidsflate der du kan legge ut innholdet i Relistor-esken. Kontroller at du har satt av nok tid til å fullføre injeksjonen.
2. Vask hendene godt med såpe og varmt vann.



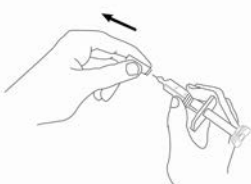
3. Samle det du trenger til injeksjonen din. Dette er hetteglasset med Relistor, en 1 ml injeksjonssprøyte (med eller uten nål som kan trekkes inn), 2 injeksjonstørk og en bomullsdott eller gasbind.
4. Sjekk at oppløsningen i hetteglasset er klar og fargeløs til lysegul og ikke inneholder flak eller partikler. Hvis den har det, skal du ikke bruke oppløsningen. Kontakt apotek, sykepleier eller lege for å få hjelp.

Trinn 2: Klargjøre injeksjonssprøyten

1. Fjern beskyttelseslokket i plast fra hetteglasset.



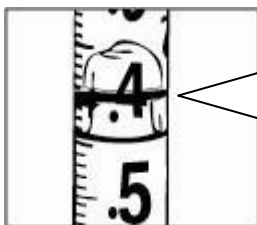
2. Tørk hetteglassets gummipropp med et injeksjonstørk og sett det på arbeidsflaten. Sørg for at du ikke berører gummiproppen igjen.
3. Ta opp sprøyten fra arbeidsflaten. Hold sprøytenes sylinder med én hånd og dra nålebeskyttelsen rett av. Legg nålebeskyttelsen på arbeidsflaten. IKKE berør nålen eller la den komme i berøring med noe.



Trekk stemplet forsiktig tilbake i sprøyten til enten 0,4 ml-merket for 8 mg Relistor eller til 0,6 ml-merket for 12 mg Relistor. Din lege, sykepleier eller apoteker vil ha gitt deg informasjon om hvilken dose de har foreskrevet for deg, og hvor ofte du må ta den. For pasienter som får lindrende behandling for langtkommen sykdom er de vanlige dosene angitt i tabellen nedenfor. Dosen gis normalt hver 48. time (annenhver dag) som en injeksjon under huden.

<u>Pasientens vekt i kg</u>	<u>Fyll sprøyten til ml-nivået (dose)</u>
Mindre enn 38 kg	0,15 mg/kg
38–61 kg	0,4 ml (8 mg)
62–114 kg	0,6 ml (12 mg)
Mer enn 114 kg	0,15 mg/kg

For pasienter med langvarig smerte (unntatt pasienter som får lindrende behandling for langtkommen sykdom), fyll sprøyten til 0,6 ml-merket for 12 mg Relistor.



Trekk stemplet forsiktig tilbake til riktig nivå på sprøyten (f.eks. 0,4 ml hvis du har fått foreskrevet 8 mg)

4. Stikk nålen rett ned i midten av proppen i hetteglasset. Ikke stikk den skrått inn da nålen kan bøyes eller brette. Hold hetteglasset på arbeidsflaten med den andre hånden slik at den ikke kan skli av. Du vil merke en lett motstand når nålen går gjennom proppen. Se etter nålespissen inni hetteglasset.



5. For å få luften ut av sprøyten, press forsiktig stemplet inn for å injisere luft i hetteglasset.



6. Hvis du bruker den medfølgende injeksjonssprøyten med nål som kan trekkes inn, IKKE PRESS STEMPELET HELT NED. Forsikre deg om at du stopper å presse stemplet når du føler motstand. Hvis du presser helt ned, så vil du høre en "klikkelyd". Dette betyr at sikkerhetsmekanismen har blitt aktivert, og nålen vil forsvinne inn i sprøyten. Dersom dette oppstår så kast produktet og begynn på nytt igjen ved å bruke et annet hetteglass og sprøyte. Mens nålen fortsatt er i hetteglasset, snus hetteglasset opp-ned. Hold sprøyten i øyenivå, slik at du kan se doseringsmerkene, og sørg for at nålespissen er i væsken hele tiden. Trekk stemplet langsomt ned til 0,4 ml- eller 0,6 ml-merket på sprøyten, eller som anvist, avhengig av dosen som er foreskrevet av din lege, sykepleier eller apoteker. Du vil kunne se noe væske eller bobler inni hetteglasset når sprøyten er riktig fylt. Dette er normalt.

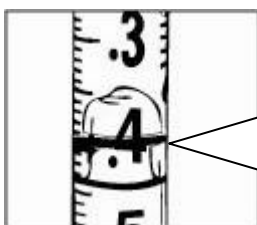


7. Mens nålen fortsatt er i hetteglasset som er opp-ned, ser du etter luftbobler i sprøyten. Slå forsiktig på sprøyten for å få eventuelle luftbobler til å stige til toppen av sprøyten. Vær sikker på at du fortsatt holder på hetteglasset og sprøyten. Press stemplet langsomt inn til alle luftbobler er fjernet. Dersom du presser oppløsning tilbake i hetteglasset, trekkes stemplet langsomt tilbake for å trekke riktig mengde oppløsning tilbake i sprøyten. På grunn av sikkerhetsutformingen på sprøyten kan en liten luftboble være vanskelig å fjerne. Du trenger ikke bekymre deg for dette. Det vil ikke påvirke nøyaktigheten på dosen eller utgjøre noen helseisisiko for deg.



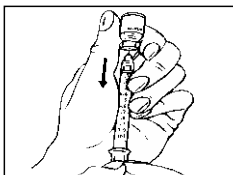
Tapp på sprøyten som nå er opp-ned og press ut eventuelle luftbobler med stemplet

8. Sørg alltid for å ha riktig dose i sprøyten. Hvis du er usikker, tar du kontakt med din lege, sykepleier eller apoteker.



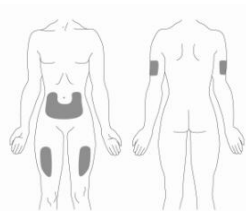
Sjekk at du har riktig dose nivå i sprøyten (f.eks. 0,4 ml hvis du har fått foreskrevet 8 mg)

9. Fjern sprøyten og nålen fra hetteglasset. Behold nålen festet til sprøyten. Ikke berør nålen eller la den komme i berøring med noe. Når du har trukket legemidlet opp i sprøyten må den brukes innen 24 timer fordi Relistor påvirkes av lys og vil kanskje ikke virke ordentlig hvis det er i sprøyten lenger enn 24 timer.



Trinn 3: Velge og klargjøre et injeksjonssted

1. De tre områdene på kroppen som anbefales for injeksjon av Relistor, er: (1) lårene, (2) magen og (3) overarmene (bare hvis du injiserer en annen person).



2. Det anbefales å bruke et nytt sted hver gang det gis en injeksjon. Unngå gjentatte injeksjoner på nøyaktig samme sted som er brukt før. Ikke injiser i områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.
3. For å klargjøre hudområdet hvor Relistor skal injiseres, vaskes injeksjonsstedet med et injeksjonstørk. **IKKE BERØR OMRÅDET IGJEN FØR INJEKSJONEN GIS.** La injeksjonsstedet lufttørke før injeksjon.



Trinn 4a: Injisere Relistor ved hjelp av en forbrukspakning med injeksjonssprøyte og nål som kan trekkes inn

1. Mens den fylte sprøyten holdes med nålen pekende opp, sjekkes sprøyten på nytt for luftbobler. Hvis det er bobler, slår du forsiktig på sprøyten med fingeren til luftboblene stiger til toppen av sprøyten. Press stemplet langsomt inn for å presse luftboblene ut av sprøyten.

2. Hold sprøyten i én hånd som en blyant. Bruk den andre hånden til å klemme det rengjorte hudområdet lett sammen og holde det fast.
3. Stikk hele nålen skrått (45 graders vinkel) inn i huden med en rask, kort bevegelse.

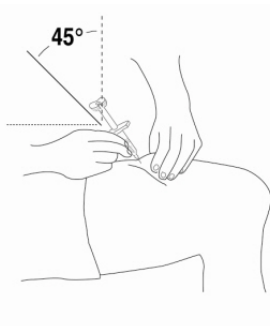


4. Etter at nålen er stukket inn, slippes huden og stemplet presses langsomt helt inn til sprøyten er tom og du hører et klikk for å injisere Relistor.
5. Når du har hørt et klikk, betyr det at hele innholdet er injisert. Nålen vil automatisk trekkes inn fra huden og dekkes til. Det kan blø litt på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet. Ikke gni på injeksjonsstedet. Ved behov kan du dekke til injeksjonsstedet med et plaster.



Trinn 4b: Injisere Relistor ved hjelp av standard injeksjonssprøyte og injeksjonsnål.

1. Mens den fylte sprøyten holdes med nålen pekende opp, sjekkes sprøyten på nytt for luftbobler. Hvis det er bobler, slår du forsiktig på sprøyten med fingeren til luftboblene stiger til toppen av sprøyten. Press stemplet langsomt inn for å presse luftboblene ut av sprøyten.
2. Hold sprøyten i én hånd som en blyant. Bruk den andre hånden til å klemme det rengjorte hudområdet lett sammen og holde det fast.
3. Stikk hele nålen skrått (45 graders vinkel) inn i huden med en rask, kort bevegelse.



4. Etter at nålen er stukket inn, slippes huden og stemplet presses langsomt helt inn for å injisere Relistor.
5. Når sprøyten er tom, trekkes nålen raskt ut av huden, mens den holdes i samme vinkel som den ble stukket inn. Det kan blø litt på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller

gasbind mot injeksjonsstedet. Ikke gni på injeksjonsstedet. Ved behov kan du dekke til injeksjonsstedet med et plaster.



Trinn 5: Kassering av utstyr

Sprøyten med hette eller sprøyten og nålen skal **ALDRI** brukes flere ganger. Sett **ALDRI** hetten tilbake på nålen. Kast sprøyten med hette eller nålen og sprøyten i en stikkbestandig beholder som kan lukkes, slik lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Relistor 8 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte Relistor 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte metylnaltreksonbromid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Relistor er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Relistor
3. Hvordan du bruker Relistor
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Relistor
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Relistor er og hva det brukes mot

Relistor inneholder et virkestoff (kalt metylnaltreksonbromid) som virker ved å blokkere de bivirkninger av opioidbasert smertemedisin som påvirker tarmen.

Det behandler forstoppelse som er forårsaket av legemidler for moderat til alvorlig smerte, kalt opioider (for eksempel morfin eller kodein). Det brukes til pasienter når andre legemidler mot forstoppelse, kalt laksativer, ikke har virket bra nok. Opioider foreskrives av legen din. Legen din vil si deg om du bør slutte med eller fortsette å ta avføringsmidler når du begynner å bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet er til bruk for voksne (over 18 år).

2. Hva du må vite før du bruker Relistor

Bruk ikke Relistor

- Dersom du er allergisk overfor metylnaltreksonbromid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du eller legen din vet at tarmen din har vært eller er blokkert eller at tarmene dine er i en slik tilstand at det er et umiddelbart behov for kirurgisk inngrep (som må diagnostiseres av legen din).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Relistor.

- Hvis du har alvorlige buksymptomer som er vedvarende eller er forverret, bør du kontakte legen din umiddelbart fordi dette kan være symptomer på at et hull utvikler seg på tarmveggen din (tarmperforasjon). Se avsnitt 4.
- Hvis du har Crohns sykdom eller sår i mage eller tarm (gastrointestinale sår)

- Hvis du føler deg kvalm, kaster opp, skjelver, svetter, har vondt i magen og/eller kjenner rask hjerterytme kort tid etter å ha tatt Relistor, bør du rådføre deg med lege
- Hvis du har alvorlig lever- eller nyresykdom
- Hvis du får kraftig eller vedvarende diaré (hyppige vandige avføringer), må du avslutte behandlingen og oppsøke lege umiddelbart.
- Det er viktig å være i nærheten av et toalett med tilgjengelig hjelp ved behov, da avføring kan komme innen 30 minutter etter injeksjon av legemidlet.
- Snakk med legen din hvis du får magesmerter med vedvarende kvalme, (uvelhet) eller oppkast som er nytt eller har blitt forverret.
- Snakk også med legen din hvis du har kolostomi, en slange i magen (peritonealkateter) eller lider av divertikkelsykdom eller avføringsblokkering ettersom dette legemidlet må brukes med forsiktighet i slike tilfeller.
- Dersom du får lindrende behandling for langtkommen sykdom vil dette legemidlet bare brukes i en begrenset periode, som vanligvis vil være mindre enn 4 måneder.
- Dette legemidlet bør ikke brukes til behandling av pasienter med forstoppelse som ikke er relatert til opioidbruk. Snakk med legen din hvis du har hatt forstoppelse før du begynte å bruke opioider (mot smerte).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år fordi potensiell risiko og fordeler ikke er kjent.

Andre legemidler og Relistor

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din kan la deg ta andre legemidler, inkludert de som brukes mot forstoppelse.

Graviditet og amming

Effektene av metylnaltreksonbromid hos gravide kvinner er ikke kjente. Legen din vil bestemme om du kan bruke Relistor hvis du er gravid.

Kvinner som bruker dette legemidlet bør ikke amme, da det ikke er kjent om metylnaltreksonbromid går over i morsmelk hos mennesker.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet er en vanlig bivirkning av dette legemidlet. Dette kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Relistor

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Relistor

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for pasienter med langvarig smerte (unntatt pasienter som får lindrende behandling for langtkommen sykdom) er 12 mg metylnaltreksonbromid (0,6 ml oppløsning) gitt som en injeksjon under huden, etter behov, men minst 4 ganger i uken og opptil en gang om dagen (7 ganger i uken).

8 mg forhåndsfylt sprøyte vil kun bli brukt til å behandle disse pasientene dersom dosen må reduseres på grunn av et annet medisinsk problem.

Den anbefalte dosen for pasienter som får lindrende behandling ved langtkommen sykdom er 8 mg metylnaltreksonbromid (0,4 ml oppløsning) for pasienter som veier 38-61 kg, eller 12 mg (0,6 ml oppløsning) for pasienter som veier 62-114 kg. Dosen gis hver 48. time (annenhver dag) som en injeksjon under huden.

Legen din bestemmer dosen din.

Hvis du veier mindre enn 38 kg eller mer enn 114 kg, bør du bruke Relistor-hetteglass fordi den riktige dosen ikke kan gis nøyaktig med disse ferdigfylte sprøytene.

Dette legemidlet gis ved en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon) i (1) lårene dine, (2) magen din eller (3) overarmene dine (hvis du ikke injiserer på deg selv). (Se INSTRUKSER FOR Å KLARGJØRE OG GI EN INJEKSJON AV RELISTOR på slutten av dette pakningsvedlegget.)

Du kan få en avføring innen noen få minutter til noen få timer etter injeksjonen, og derfor anbefales det å ha et toalett eller et bekken i nærheten.

Dersom du tar for mye av Relistor

Dersom du har fått i deg for mye av dette legemidlet (ved å injisere for mye ved en enkelt anledning eller ved å ta mer enn én injeksjon i løpet av 24 timer) kan du føle deg svimmel når du reiser deg opp, så kontakt lege eller apotek omgående. Ta alltid med deg legemidlets yttereske, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Relistor

Kontakt lege eller apotek så raskt som mulig dersom du har glemt en dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Relistor

Kontakt lege eller apotek dersom du ønsker å avbryte behandlingen med dette legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tilfeller der et hull har utviklet seg i tarmveggen (gastrointestinal perforasjon) er rapportert hos pasienter som bruker Relistor. Hvor ofte dette skjer, er ikke kjent fra de data som er tilgjengelige. Hvis du får magespine som enten er kraftig eller ikke vil gi seg, avbryt bruken av dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart.

De følgende bivirkningene er svært vanlige og kan oppstå hos flere enn 1 av 10 mennesker. Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, og de enten er alvorlige eller ikke vil gi seg, bør du snakke med legen din:

- Smerter i buken (magesmerter)
- Kvalme
- Diaré (hyppige vandige avføringer)
- Luft i magen

Andre vanlige bivirkninger som kan påvirke opptil 1 av 10 mennesker er:

- Svimmelhet (ørhet)
- Opioidabstinenslignende symptomer (ethvert av følgende: frysninger, skjelving, rennende nese, svette, gåsehud, rødme, rask hjerterytme)
- Reaksjon på injeksjonsstedet (f.eks. svie, brenning, smerte, rødhet, ødem)
- Oppkast

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Relistor

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, brettets lokk og sprøyteetiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk dette legemidlet kun hvis oppløsningen er klar, fargeløs til lysegul og ikke inneholder flak eller partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Relistor

- Virkestoffet er metylnaltreksonbromid. Hver sprøyte med 0,4 ml inneholder 8 mg metylnaltreksonbromid. Hver sprøyte med 0,6 ml inneholder 12 mg metylnaltreksonbromid. En ml inneholder 20 mg metylnaltreksonbromid.
- Hjelpesoffer er natriumklorid, natriumkalsiumedetat, glysinhydroklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (for å justere pH) og natriumhydroksid (for å justere pH).

Hvordan Relistor ser ut og innholdet i pakningen

Relistor er en injeksjonsvæske, oppløsning. Den er klar, fargeløs til lysegul, og inneholder ikke flak eller partikler.

Følgende pakninger er tilgjengelige:

Pakning med 4, 7, 8 eller 10 ferdigfylte sprøyter med nålbeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Tsjekkia

Tilvirker

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra,
Polen

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel. + 370 5 279 0762

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 89 52 110

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: +32 2880 6119
e-mail: benelux@sobi.com

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: + 420 257 222 034
e-mail: mail.cz@sobi.com

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi
Fióktelepe
Tel. +420 257 222 034
e-mail: mail.hu@sobi.com

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 89 55066760
e-mail: mail.de@sobi.com

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 288 06119
e-mail: benelux@sobi.com

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: +372 6 827 400

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS
Tlf: +47 66 82 34 00
e-mail: mail.no@sobi.com

Ελλάδα

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Τηλ: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 89 55066760
e-mail: mail.de@sobi.com

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L

Polska

Valeant sp. z o.o. sp. j.

Tel: + 34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

Tel.: +48 17 865 51 00

France

Swedish Orphan Biovitrum SARL
Tél: + 33 1 85 78 03 40
e-mail: mail.fr@sobi.com

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L
Tel: +34 913 91 35 80
e-mail: mail.es@sobi.com

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 6311 833

România

Valeant Pharma SRL
Tel: +40 374 102 600

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 2364 700

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69
e-mail: mail.dk@sobi.com

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +420 257 222 034
e-mail: mail.sk@sobi.com

Italia

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.
Tel: +39 0521 19 111
e-mail: mail.it@sobi.com

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Puh./Tel: +358 201 558 840
e-mail: mail.fi@sobi.com

Κύπρος

M.S. Jacovides & Co Ltd
Τηλ: + 357 22 0056200

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: +46 8 697 20 00
e-mail: mail.se@sobi.com

Latvija

PharmaSwiss UAB
Tel: + 371 67502185

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1223 891854
e-mail: mail.uk@sobi.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

PASIENTENS SJEKKLISTE

Denne delen inneholder viktige spørsmål som du må besvare før du tar Relistor, og under behandlingen med Relistor.

Hvis du svarer Nei på noen av spørsmålene nedenfor under behandlingen med dette legemidlet må du ta kontakt med din lege, sykepleier eller apoteker.

1. Mottar du behandling med opioider (for eksempel morfin eller kodein) for sykdommen du har?
2. Er det 48 timer eller mer siden siste avføring?
3. Kjenner du teknikken med å injisere deg selv, eller har du diskutert dette med legen din (eller sykepleier eller apoteker)?
4. Er du mobil nok til å nå toalettet, eller har du noen som kan hjelpe deg?

5. Har du kontaktnummeret til sykepleier eller legesenter?

INSTRUKSER FOR Å KLARGJØRE OG GI EN INJEKSJON AV RELISTOR

Dette punktet er delt i følgende underpunkter:

Innledning

Trinn 1: Klargjøre til en injeksjon

Trinn 2: Velge og klargjøre et injeksjonssted

Trinn 3: Injisere Relistor ferdigfylt sprøyte

Trinn 4: Kassering av utstyr

Innledning

Følgende instruksjoner forklarer hvordan Relistor skal klargjøres og injiseres ved bruk av en ferdigfylt sprøyte. Les dem nøye, og følg dem trinn for trinn. Du vil få opplæring av lege, sykepleier eller apotek i teknikker for å sette injeksjon selv. Ikke forsøk å sette en injeksjon før du er sikker på at du forstår hvordan injeksjonen skal klargjøres og settes.

Viktige merknader:

- **Ikke bruk en Relistor ferdigfylt sprøyte mer enn én gang, selv om det er legemidler i sprøyten.**
- **Kast Relistor ferdigfylt sprøyte på en sikker måte etter bruk (trinn 4).**
- **For å unngå skader på grunn av nålestikk må du ikke sette hetten tilbake på nålen.**

Samle det du trenger til injeksjonen din:

1. Relistor ferdigfylt sprøyte
2. Injeksjonstørk
3. Bomullsdott eller gasbind
4. Plaster

Trinn 1: Klargjøre til en injeksjon

1. Velg en flat, ren og godt belyst arbeidsflate der du kan legge ut innholdet i Relistor-esken. Kontroller at du har satt av nok tid til å fullføre injeksjonen.
2. Vask hendene godt med såpe og varmt vann.



3. Se på den ferdigfylte sprøyten. Kontroller at dosen som foreskrives av legen din, stemmer overens med dosen på etiketten på den ferdigfylte sprøyten.

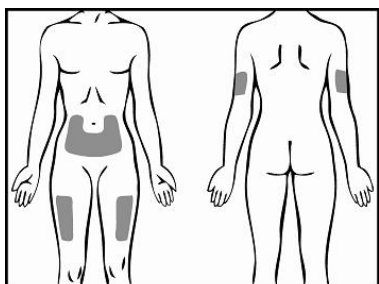


4. Sjekk at oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten er klar og fargeløs til lysegul og ikke inneholder partikler. Hvis den ikke er det, skal du ikke bruke den ferdigfylte sprøyten. Kontakt sykepleier, lege eller apotek.
5. Hold sylindere i den ferdigfylte sprøyten fast, og dra nålehetten rett av. Ikke berør nålen eller la den komme i berøring med noe.

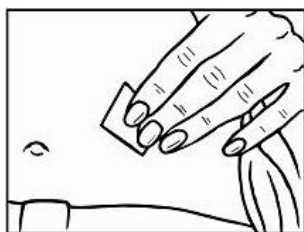


Trinn 2: Velge og klargjøre et injeksjonssted

1. De tre områdene på kroppen som anbefales for injeksjon av Relistor, er: (1) lårene, (2) magen og (3) overarmene (bare hvis du injiserer en annen person).



2. Det anbefales å bruke et nytt sted hver gang det gis en injeksjon. Unngå gjentatte injeksjoner på nøyaktig samme sted som er brukt før. Ikke injiser i områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.
3. Rengjør injeksjonsstedet med et injeksjonstørk og la det tørke. Ikke berør området igjen før injeksjonen gis.



Trinn 3: Injisere Relistor ferdigfylt sprøyte

1. Hold sprøyten i én hånd som en blyant. Bruk den andre hånden til å klemme det rengjorte hudområdet lett sammen og holde det fast.



2. Stikk hele nålen skrått (45 graders vinkel) inn i huden med en rask, kort bevegelse.



3. Etter at nålen er stukket inn, slippes huden og stemplet presses langsomt helt inn til den ferdigfylte sprøyten er tom.



4. Trekk nålen raskt ut av huden mens den holdes i samme vinkel som den ble stukket inn. Slipp tommelen fra stemplet, slik at beskyttelseshylsen kan dekke nålen. Det kan blø litt på injeksjonsstedet.



5. Du kan trykke en bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet. Ikke gni på injeksjonsstedet. Ved behov kan du dekke til injeksjonsstedet med et plaster.



Trinn 4: Kassering av utstyr

Den ferdigfylte sprøyten skal **ALDRI** brukes flere ganger. Sett **ALDRI** hetten tilbake på nålen. Kast den ferdigfylte sprøyten som forklart av lege, sykepleier eller apotek.

Legg brukte ferdigfylte sprøyter i en lukket, stikksikker beholder. Du kan bruke en beholder for skarpt avfall (for eksempel en gul beholder for risikoavfall). Be legen eller sykepleieren din eller apoteket ditt om instruksjoner om riktig måte for avhending av beholderen. Det finnes kanskje lokale lover om hvordan du skal kaste brukte nåler og sprøyter.

Vedlegg IV
Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for metylnaltreksonbromid har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Gastrointestinal perforasjon

Gastrointestinal perforasjon er en alvorlig og potensielt dødelig bivirkning som allerede er listet opp under pkt. 4.4 og 4.8 i preparatomtalen for Relistor. Det ble rapportert om ett ytterligere tilfelle av tarmperforasjon i løpet av rapporteringsperioden. For å reflektere dette sikkerhetsproblemet korrekt ble beskrivelsen av kontraindikasjoner endret slik at den inkluderer pasienter med økt risiko for tilbakevendende gastrointestinal obstruksjon på grunn av risikoen for gastrointestinal perforasjon, og inkluderer advarsler om risikoen for gastrointestinal perforasjon hos pasienter med peritoneale metastaser, infiltrerende maligniteter i GI-traktus, Crohns sykdom eller divertikkelsykdom.

Opioid abstinenssyndrom

Likeledes er det rapportert om fem alvorlige og tre ikke-alvorlige tilfeller av opioid abstinenssyndrom i løpet av perioden for sikkerhetsoppdateringer. Pasienter med forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren kan ha økt risiko for opioid abstinens og/eller redusert analgesi.

I lys av dataene presentert i den/de gjennomgåtte periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR), fant derfor PRAC at det var behov for å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder metylnaltreksonbromid.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for metylnaltreksonbromid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder metylnaltreksonbromid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) endres.