

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.
1 ml opløsning indeholder 20 mg methylnaltrexonbromid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar opløsning, farveløs til svagt gul, stort set fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Relistor er indiceret til behandling af opioidinduceret obstipation hos voksne patienter i alderen 18 år og ældre, når responset på sædvanlige laksantia har været utilstrækkeligt.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med kroniske smerter (med undtagelse af patienter med fremskreden sygdom i palliativ behandling)

Den anbefalede dosis methylnaltrexonbromid er 12 mg (0,6 ml injektionsvæske) subkutant efter behov, givet som mindst 4 doser om ugen og op til én gang daglig (7 doser om ugen).

Hos disse patienter bør behandling med sædvanlige laksantia stoppes, når behandlingen med Relistor påbegyndes (se pkt. 5.1).

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom (patienter i palliativ behandling)

Den anbefalede dosis methylnaltrexonbromid er 8 mg (0,4 ml injektionsvæske) (til patienter der vejer 38-61 kg) eller 12 mg (0,6 ml injektionsvæske) (til patienter der vejer 62-114 kg).

Det normale behandlingsprogram er en enkelt dosis hver anden dag. Doserne kan også gives med længere interval, alt efter klinisk behov.

Patienterne må få to doser med 24 timers mellemrum, men kun hvis der ikke har været afføring efter dosis den foregående dag.

Patienter, hvis vægt ligger uden for områderne, doseres med 0,15 mg/kg. Injektionsvolumen for disse patienter beregnes som følger:

Dosis (ml) = patientens vægt (kg) x 0,0075

Hos patienter i palliativ behandling lægges Relistor til den sædvanlige behandling med laksantia (se pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering på grund af alder (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance mindre end 30 ml/min) skal dosen af methylnaltrexonbromid reduceres fra 12 mg til 8 mg (0,4 ml opløsning) til patienter, der vejer fra 62 til 114 kg. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis vægt ligger uden for intervallet 62 til 114 kg (se pkt. 5.2), er det nødvendigt at reducere dosis med 50 %. Disse patienter bør bruge Relistor i hætteglas og ikke den fyldte sprøjte. Der foreligger ingen data fra patienter med nyresvigt i dialyse, og methylnaltrexonbromid kan ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Der foreligger ingen data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh, klasse C), og methylnaltrexonbromid kan ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved methylnaltrexonbromid hos børn under 18 år er ikke blevet fastslået. Der foreligger ingen data.

Administration

Relistor gives som en subkutan injektion.

Det anbefales at bruge skiftende injektionssteder. Det frarådes at injicere på steder, hvor huden er øm, forslået, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.

De tre områder på kroppen, der anbefales til injektion af Relistor, er lår, mave og overarme.

Relistor kan injiceres uden hensyn til fødeindtagelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Brug af methylnaltrexonbromid til patienter med kendt eller mistænkt mekanisk, gastrointestinal obstruktion, patienter med øget risiko for recidiverende obstruktion eller til patienter med akut abdomen er kontraindiceret som følge af muligheden for gastrointestinal perforation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sværhedsgrad og forværring af symptomer

Patienterne skal instrueres om straks at indberette kraftige, vedvarende og/eller tiltagende symptomer.

Opstår svær eller persisterende diarré under behandlingen, skal patienterne rådes til ikke at fortsætte behandling med methylnaltrexonbromid og kontakte deres læge.

Obstipation, der ikke er forbundet med brug af opioider

Methylnaltrexonbromids aktivitet er blevet undersøgt i patienter med obstipation induceret af opioider. Relistor bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med obstipation, der ikke er forbundet med brug af opioider.

Hurtig afføring

Data fra kliniske forsøg viser, at behandling med methylnaltrexonbromid kan medføre hurtig afføring (inden for 30 til 60 minutter i gennemsnit).

Behandlingsvarighed

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom

Behandling med methylnaltrexonbromid er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg med voksne patienter med fremskreden sygdom i længere tid end 4 måneder, og derfor bør methylnaltrexonbromid kun anvendes til disse patienter i en kortere periode (se pkt. 5.1).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Methylnaltrexonbromid kan ikke anbefales til patienter med svært nedsat leverfunktion eller med dialysekrævende terminalt nyresvigt (se pkt. 4.2).

Mave-tarmlidelser og gastrointestinal perforation

Methylnaltrexonbromid skal anvendes med forsigtighed til patienter med læsioner, eller hos hvem der er mistanke om læsioner i mave-tarm-kanalen.

Anvendelse af methylnaltrexonbromid til patienter med kolostomi, peritonealkateter, aktiv divertikelsygdom eller fækulit er ikke undersøgt. Relistor bør derfor kun indgives til disse patienter med forsigtighed.

I perioden efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen er der indberettet tilfælde af gastrointestinal perforation efter brug af methylnaltrexonbromid hos patienter med sygdomme, som kan være forbundet med lokaliseret eller diffus reduktion af den strukturelle integritet i væggen i mave-tarm-kanalen (f.eks. peptisk ulcus, pseudoobstruktion (Ogilvies syndrom), divertikulær sygdom, infiltrative maligniteter i mave-tarm-kanalen eller peritoneale metastaser). Den samlede benefit/risk-profil bør tages i betragtning ved brug af methylnaltrexonbromid til patienter med disse sygdomme eller andre sygdomme, som kan resultere i reduceret integritet i væggen i mave-tarm-kanalen (f.eks. Crohns sygdom). Patienter bør monitoreres for svære, vedvarende eller forværrede mavesmerter; methylnaltrexonbromid bør seponeres, hvis dette symptom indtræder.

Opioidabstinenser

Der er forekommet symptomer, der stemmer overens med opioidabstinenser, inklusive hyperhidrose, kulderystelser, opkastning, mavesmerter, palpitationer og rødmen, hos patienter behandlet med methylnaltrexonbromid. Patienter, der har forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren, kan have en øget risiko for opioidabstinenser og/eller nedsat analgesi. Der bør tages højde for dette ved ordination af methylnaltrexonbromid til sådanne patienter.

Indhold af natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. at det stort set er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Methylnaltrexonbromid påvirker ikke farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450 (CYP)-isozymer. Methylnaltrexonbromid metaboliseres minimalt af CYP-isozymer. *In vitro*-undersøgelser af metabolismen viser, at methylnaltrexonbromid ikke inhiberer aktiviteten af CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, hvorimod det svagt inhiberer metabolismen af et CYP2D6-modelsubstrat. I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg med raske voksne mænd påvirkede en subkutan dosis methylnaltrexonbromid på 0,3 mg/kg ikke signifikant metabolismen af dextromethorphan, der er et CYP2D6-substrat.

Den potentielle interaktion mellem methylnaltrexonbromid og andre lægemidler, der transporteres af den organiske kationstransporter (OCT), blev undersøgt hos 18 raske forsøgspersoner ved sammenligning af de farmakokinetiske profiler for en enkelt dosis methylnaltrexon før og efter flere 400 mg-doser cimetidin. Methylnaltrexonbromids renale clearance blev reduceret efter

flerdosisadministration af cimetidin (fra 31 l/t til 18 l/t). Det medførte imidlertid en mindre reduktion i den samlede clearance (fra 107 l/t til 95 l/t). Der blev således ikke observeret nogen relevant ændring af methylnaltrexonbromids AUC, foruden C_{max} , før og efter flerdosisadministration af cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af methylnaltrexonbromid hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Methylnaltrexonbromid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om methylnaltrexonbromid udskilles i human modermælk. Dyreforsøg har påvist udskillelse af methylnaltrexonbromid i modermælk. En beslutning om, hvorvidt amning skal forsættes/stoppes eller behandling med methylnaltrexonbromid skal fortsættes/seponeres, skal træffes under hensyntagen til barnets fordel ved amning og kvindens fordel ved behandling med methylnaltrexonbromid.

Fertilitet

Subkutane injektioner med Relistor på 150 mg/kg/dag nedsatte fertiliteten hos rotter. Doseringer op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker ved en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fertilitet eller generel reproduktiv ydeevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Methylnaltrexonbromid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed, og det kan have en indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos alle de patienter, der har fået methylnaltrexonbromid i alle faser af placebokontrollerede forsøg, var abdominalsmerter, kvalme, diarré og flatulens. Disse bivirkninger var generelt milde eller moderate.

Bivirkninger i tabelform

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først:

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed

Almindelig: Opioid-seponeringslignende symptomer (såsom kulderystelser, tremor, rhinorrhea, piloarreaktion, hedeture, palpitationer, hyperhidrose, opkastning, mavesmerter)

Mave-tarmkanalen

Ikke kendt: Gastrointestinal perforation (se pkt. 4.4)

Almindelig: Opkastning

Meget almindelige: Abdominalmerter, kvalme, diarré, flatulens

Hud og subkutane væv

Almindelig: Reaktionen på injektionsstedet (f.eks. brænden, svien, smerte, rødme, ødem)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et studie med raske forsøgspersoner blev der konstateret ortostatisk hypotension forbundet med en dosis på 0,64 mg/kg, der blev administreret som en intravenøs bolus.

I tilfælde af en overdosis skal tegn eller symptomer på ortostatisk hypotension monitoreres og rapporteres til en læge. Passende behandling bør påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Laksantia. Perifere opioid-receptor-antagonister, ATC-kode: A06AH01

Virkningsmekanisme

Methylnaltrexonbromid er en selektiv antagonist for opioidbinding til my-receptoren. *In vitro*-forsøg har vist, at methylnaltrexonbromid er en my-opioidreceptorantagonist (inhibitionskonstant $[K_i] = 28 \text{ nM}$) med 8-fold mindre effekt på kappa-opioidreceptorer ($K_i = 230 \text{ nM}$) og stærkt reduceret affinitet til delta-opioidreceptorer.

Da methylnaltrexonbromid er en kvaternær amin, er dets evne til at passere blod-hjerne-barrieren begrænset. Det gør det muligt for methylnaltrexonbromid at fungere som en perifert virkende my-opioidantagonist i væv såsom mave-tarmkanalen uden at hæmme de opioid-medierede analgetiske effekter på det centrale nervesystem.

Klinisk virkning og sikkerhed

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med kroniske ikke-cancersmerter

Methylnaltrexonbromids virkning og sikkerhed ved behandling af opioidinduceret obstipation hos patienter med kroniske ikke-cancersmerter blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie (forsøg 3356). I dette forsøg var gennemsnitsalderen 49 år (fra 23 til 83), og 60 % var kvinder. Hovedparten af patienterne havde en primærdiagnose med rygsmerter.

Forsøg 3356 sammenlignede 4-ugers behandling med methylnaltrexonbromid 12 mg én gang daglig og methylnaltrexonbromid 12 mg hver anden dag med placebo. Den 4-ugers dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en 8-ugers ublindede periode, under hvilken methylnaltrexonbromid skulle anvendes efter behov, men ikke oftere end én gang daglig. I alt 460 patienter (methylnaltrexonbromid 12 mg én gang daglig, n=150, methylnaltrexonbromid 12 mg hver anden dag, n=148, placebo, n=162) blev behandlet i den dobbeltblindede periode. Patienterne havde en anamnese med kroniske ikke-cancer

smarter og tog opioider i stabile doser svarende til mindst 50 mg oral morfin om dagen. Patienterne havde opioidinduceret obstipation (<3 afføringer om ugen uden behovsmedicin i screeningsperioden). Det var et krav, at patienterne afbrød al tidligere behandling med laksantia.

Det ene primære endepunkt var andelen af patienter, der havde afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer efter administration af den første dosis, og det andet primære endepunkt var procentdelen af aktive injektioner, der resulterede i afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer i den dobbeltblindede fase. En afføring uden behovsmedicin blev defineret som en afføring, der forekom uden brug af laksantia i de forudgående 24 timer.

Andelen af patienter, der havde en afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer efter den første dosis, var 34,2 % i den kombinerede methylaltraxonbromidgruppe *versus* 9,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Den gennemsnitlige procentdel af methylaltraxonbromiddoser, der resulterede i enhver afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer, var henholdsvis 28,9 % og 30,2 % for dosering én gang daglig og hver anden dag sammenlignet med 9,4 % og 9,3 % for det tilsvarende placebo regime ($p < 0,001$).

Det væsentlige sekundære endepunkt for justeret gennemsnitsændring fra *baseline* i ugentlige afføringer uden behovsmedicin var 3,1 i behandlingsgruppen med methylaltraxonbromid 12 mg daglig, 2,1 i behandlingsgruppen med methylaltraxonbromid 12 mg hver anden dag og 1,5 i placebogruppen i den 4-ugers dobbeltblinde periode. Forskellen på 1,6 afføringer om ugen uden behovsmedicin mellem methylaltraxonbromid 12 mg én gang daglig og placebo er statistisk signifikant ($p < 0,001$) og klinisk relevant.

Et andet sekundært endepunkt var andelen af patienter med ≥ 3 afføringer om ugen uden behovsmedicin i den 4-ugers dobbeltblindede fase. Dette blev opnået hos 59 % af de patienter, der fik methylaltraxonbromid 12 mg daglig ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 61 % af dem, der fik det hver anden dag ($p < 0,001$ vs. placebo) og hos 38% af patienterne i placebogruppen. En supplerende analyse evaluerede procentdelen af patienter, der opnåede ≥ 3 komplette afføringer om ugen uden behovsmedicin og en øgning på ≥ 1 komplette afføringer om ugen uden behovsmedicin i mindst 3 af de 4 behandlingsuger. Dette blev opnået hos 28,7 % af patienterne i gruppen, der fik methylaltraxonbromid 12 mg daglig ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 14,9 % af dem, der fik det hver anden dag ($p = 0,012$ vs. placebo) og hos 6,2 % af patienterne i placebogruppen.

Der var intet bevis for en kønsrelateret forskel i sikkerhed eller virkning. Det kunne ikke analyseres, om der var en racemæssig forskel, fordi studiepopulationen hovedsageligt var kaukasisk (90 %). Den mediane daglige opioiddosis ved *baseline* varierede ikke væsentligt hos hverken patienter behandlet med methylaltraxonbromid eller patienter behandlet med placebo.

Der var ingen klinisk relevante ændringer fra *baseline* i smertescore hverken hos patienter behandlet med methylaltraxonbromid eller med placebo.

Anvendelse af methylaltraxonbromid til behandling af opioidinduceret obstipation udover 48 uger er ikke blevet evalueret i kliniske forsøg.

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom

Virkning og sikkerhed ved behandling med methylaltraxonbromid af opioidinduceret obstipation hos patienter, der får palliativ pleje, blev påvist i to randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede forsøg. I disse forsøg var den gennemsnitlige alder 68 år (fra 21 til >100), hvoraf 51 % var kvinder. I begge forsøg havde patienterne en fremskreden terminal sygdom og begrænset forventet levetid, idet størstedelen havde uhelbredelig cancer som primær diagnose. Andre primære diagnoser omfattede terminal KOL/emfysem, kardiovaskulær sygdom/hjerteinsufficiens, Alzheimers sygdom/demens, HIV/AIDS eller andre fremskredne sygdomme. Før screening havde patienterne opioidinduceret obstipation defineret som enten <3 afføringer i den foregående uge eller ingen afføring i >2 dage).

I forsøg 301 blev en enkelt, dobbeltblindet, subkutan dosis methylaltraxonbromid på 0,15 mg/kg eller 0,3 mg/kg sammenlignet med placebo. Den dobbeltblindede dosis blev efterfulgt af en ublindt, 4-

ugers doseringsperiode, hvor methylnaltrexonbromid kunne anvendes efter behov, men ikke oftere end én dosis i løbet af 24 timer. I løbet af begge forsøgsperioder opretholdt patienterne deres sædvanlige laksativ-regimen. I alt 154 patienter (methylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg, n = 47, methylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52) blev behandlet i den dobbeltblindede periode. Det primære effektmål var andelen af patienter med afføring uden brug af laksativ behovsmedicin inden for 4 timer efter den dobbeltblindede dosis forsøgsmedicin. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde en signifikant højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter den dobbeltblindede dosis (62 % for 0,15 mg/kg og 58 % for 0,3 mg/kg) end de patienter, der blev behandlet med placebo (14 %); $p < 0,0001$ for hver dosis i forhold til placebo.

I forsøg 302 blev dobbeltblindede, subkutane doser af methylnaltrexonbromid, der blev givet hver anden dag i 2 uger, sammenlignet med placebo. I løbet af den første uge (dag 1, 3, 5, 7) fik patienterne enten 0,15 mg/kg methylnaltrexonbromid eller placebo. I den anden uge kunne patientens tildelte dosis forøges til 0,30 mg/kg, hvis patienten havde 2 eller færre afføringer uden behovsmedicin op til dag 8. Patienternes tildelte dosis kunne til hver en tid reduceres baseret på tolerabilitet. Data fra 133 (62 methylnaltrexonbromid, 71 placebo) patienter blev analyseret. Der var 2 primære effektmål: andelen af patienter med afføring uden brug af behovsmedicin inden for 4 timer efter den første dosis forsøgsmedicin og andelen af patienter med afføring uden brug af behovsmedicin inden for 4 timer efter mindst 2 af de første 4 doser forsøgsmedicin. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde en højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter den første dosis (48 %) end de patienter, der blev behandlet med placebo (16 %); $p < 0,0001$. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde også signifikant højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter mindst 2 ud af de første 4 doser (52 %) end de patienter, der blev behandlet med placebo (9 %); $p < 0,0001$. Afføringskonsistensen blev ikke forbedret væsentligt hos de patienter, der ved baseline havde blød afføring.

Hverken alder eller køn havde betydning for sikkerhed eller virkning. En eventuel effekt af race kunne ikke analyseres, da forsøgspopulationen var overvejende kaukasisk (88 %).

Holdbarheden af responset blev påvist i forsøg 302, hvor responsraten for afføring var konsistent fra første til sidste dosis i den 2 uger lange dobbeltblindede periode.

Virkingen og sikkerheden af methylnaltrexonbromid blev også påvist i en ublindat behandling, der blev administreret fra dag 2 til og med uge 4 i forsøg 301, og i to ublindede forlængelsesforsøg (301EXT og 302EXT), hvor methylnaltrexonbromid blev givet efter behov i op til 4 måneder (kun 8 patienter indtil nu). I alt 136, 21 og 82 patienter fik mindst én ublindat dosis i henholdsvis forsøg 301, 301EXT og 302EXT. Relistor blev givet med 3,2 dages mellemrum (det mediane doseringsinterval i perioden 1 – 39 dage).

Responsraten for afføring blev fastholdt gennem forlængelsesforsøget for de patienter, der fortsatte behandlingen.

I disse forsøg var der ingen signifikant sammenhæng mellem baseline-opioiddosis og afføringsrespons hos patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid. Endvidere var den gennemsnitlige daglige opioiddosis ikke væsentligt forskellig i forhold til baseline for hverken patienter behandlet med methylnaltrexonbromid eller patienter behandlet med placebo. Der var ingen klinisk relevante ændringer i smertescorere i forhold til baseline for hverken patienter behandlet med methylnaltrexonbromid eller patienter behandlet med placebo.

Effekt på hjertets repolarisering

I et dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe-EKG-forsøg med subkutane enkeltdoser af methylnaltrexonbromid (0,15, 0,30 og 0,50 mg/kg) indgivet hos 207 raske forsøgspersoner blev der ikke påvist QT/QTc-forlængelse eller effekt på sekundære EKG-parametre eller formen og strukturen af bølgeformen sammenlignet med placebo og en positiv kontrol (400 mg oralt administreret moxifloxacin).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Methylnaltrexonbromid absorberes hurtigt, og maksimal koncentration (C_{\max}) opnås ca. 0,5 time efter subkutan administration. C_{\max} og arealet under plasmakoncentrations-tids-kurven (AUC) forøges ved dosisforøgelse fra 0,15 mg/kg til 0,5 mg/kg proportionelt med dosis. Den absolutte biotilgængelighed af en subkutan dosis på 0,30 mg/kg sammenlignet med en intravenøs dosis på 0,30 mg/kg er 82 %.

Fordeling

Methylnaltrexonbromid gennemgår moderat vævsfordeling. Fordelingsvolumen ved steady state (V_{ss}) er ca. 1,1 l/kg. Methylnaltrexonbromid er minimalt bundet til humane plasmaproteiner (11,0 % til 15,3 %) som bestemt ved ligevægtsdialyse.

Biotransformation

Methylnaltrexonbromid metaboliseres i beskedent omfang i mennesker bedømt på basis af den mængde af methylnaltrexonbromidmetabolitter, der genfindes i ekskretorer. Omdannelse til methyl-6-naltrexol-isomerer og methylnaltrexonsulfat synes at være den primære metaboliseringsvej. Hver af methyl-6-naltrexol-isomererne har noget mindre antagonistaktivitet end moderstoffet, og de lægemiddelrelaterede stoffers eksponering i plasma er noget lavere, ca 8 %. Methylnaltrexonsulfat er en aktiv metabolit og findes i plasma på et niveau på ca. 25 % af de lægemiddel-relaterede stoffer. N-demetylering af methylnaltrexonbromid til naltrexon er ikke signifikant og udgør 0,06 % af den administrerede dosis.

Elimination

Methylnaltrexonbromid udskilles primært som det uændrede, aktive stof. Omkring halvdelen af dosis udskilles i urinen og noget mindre i fæces. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) er ca. 8 timer.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Virningen af mild og moderat nedsat leverfunktion på den systemiske eksponering af methylnaltrexonbromid er blevet undersøgt særskilt hos 8 forsøgspersoner med en Child-Pugh-score, klasse A eller B, sammenlignet med raske personer. Resultaterne viste ingen væsentlig virkning af nedsat leverfunktion på methylnaltrexonbromids AUC eller C_{\max} . Virningen af svært nedsat leverfunktion på methylnaltrexonbromids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Nedsat nyrefunktion

I et forsøg med frivillige forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, som fik en enkelt dosis methylnaltrexonbromid på 0,30 mg/kg, havde nedsat nyrefunktion en markant effekt på renal udskillelse af methylnaltrexonbromid. Methylnaltrexonbromids renale clearance faldt proportionalt med, hvor meget nyrefunktionen var nedsat. Svært nedsat nyrefunktion formindskede methylnaltrexonbromids renale clearance 8-9-fold. Dette medførte dog kun en 2-fold forøgelse af den samlede methylnaltrexonbromid eksponering (AUC). C_{\max} blev ikke ændret signifikant. Der blev ikke udført nogen forsøg med patienter med terminalt, dialysekrævende nyresvigt.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen forsøg med pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Ældre patienter

I et forsøg blev methylnaltrexonbromid administreret intravenøst som enkelte og flere 24 mg-doser, og de farmakokinetiske profiler blev sammenlignet mellem raske unge forsøgspersoner (18-45 år, n = 10) og ældre forsøgspersoner (65 år og derover, n = 10). Her fandtes, at alder havde lille effekt på eksponeringen af methylnaltrexonbromid. Den gennemsnitlige steady state- C_{\max} og -AUC for ældre

var 545 ng/ml og 412 ng•t/ml, henholdsvis ca. 8,1 % og 20 % større end for unge forsøgspersoner. Dosisjustering på grund af alder anbefales derfor ikke.

Køn

Der er ikke observeret nogen væsentlige kønsforskelle.

Vægt

En samlet analyse af farmakokinetiske data fra raske forsøgspersoner viste stigende methylalntrexonbromideksponering med dosisjustering i mg/kg ved stigende kropsvægt. Den gennemsnitlige methylalntrexonbromideksponering ved 0,15 mg/kg over et vægtområde på 38-144 kg var 179 ng•t/ml (område = 139-240). Eksponeringen af en dosis på 0,15 mg/kg kan opnås med en dosisjustering, der er baseret på vægtområde under anvendelse af en dosis på 8 mg til en kropsvægt på 38 til mindre end 62 kg og en dosis på 12 mg til en kropsvægt på 62 til 114 kg, hvilket giver en gennemsnitlig eksponering på 187 ng•t/ml (område = 148-220). Analysen viste desuden, at en dosis på 8 mg til en kropsvægt på 38 kg til mindre end 62 kg og en dosis på 12 mg til en kropsvægt på 62-114 kg svarer til gennemsnitlige doser på henholdsvis 0,16 mg/kg (område = 0,21-0,13) og 0,16 mg/kg (område = 0,19-0,11). Denne beregning er baseret på fordelingen af kropsvægten af de patienter, der deltog i forsøg 301 og 302.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. I nogle prækliniske forsøg blev der observeret hjertepåvirkninger hos hunde (forlængelse af aktionspotentialt i Purkinje fibre eller forlængelse af QTc-intervallet). Mekanismen af denne virkning er ukendt, men den humane, hjerte-kaliumionkanal synes ikke at være involveret.

Subkutane injektioner af Relistor på 150 mg/kg/dag nedsatte rotters fertilitet. Doser på op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker ved en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne.

Der blev ikke påvist nogen teratogenicitet i rotter eller kaniner. Subkutane injektioner af Relistor på 150/100 mg/kg/dag i rotter reducerede afkommets vægt. Doser på op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker i en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fødsel, nedkomst eller afkommets vækst og overlevelse.

Methylalntrexonbromid udskilles i modermælken hos ammende rotter.

Der er udført forsøg med unge rotter og hunde. Det blev vist, at unge rotter var mere følsomme end voksne rotter over for methylalntrexon-relateret toksicitet efter intravenøs injektion af methylalntrexonbromid. Hos unge rotter, som fik intravenøs methylalntrexonbromid i 13 uger, opstod kliniske bivirkninger (tilfælde af kramper og vejrtrækningsproblemer) ved doser (≥ 3 mg/kg/dag) og eksponeringer (5,4 gange eksponeringen (AUC) hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg), som var mindre end dem, der forårsagede tilsvarende toksicitet hos voksne rotter (20 mg/kg/dag). Der opstod ingen bivirkninger hos unge rotter ved en dosis på 1 mg/kg/dag eller hos voksne rotter ved en dosis på 5 mg/kg/dag (henholdsvis 1,6 og 7,8 gange eksponering (AUC) hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg).

Efter intravenøs injektion af methylalntrexonbromid i 13 uger blev der observeret samme methylalntrexon-relateret toksicitet hos både unge og voksne hunde. Hos voksne og unge hunde, som fik en dosis på 20 mg/kg/dag, blev der observeret kliniske tegn, som tyder på CNS-toksicitet og forlængelse af QTc intervallet. Der opstod ingen bivirkninger i hverken unge eller voksne hunde ved en dosis på 5 mg/kg/dag (44 gange eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumklorid
Natriumcalciumedetat
Glycinhydroklorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Efter optrækning i injektionssprøjten:

På grund af lysfølsomhed bør injektionsopløsningen anvendes inden for 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for lægemidlet i sprøjten, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart, type I-engangshætteglas i flintglas med grå butylgummiprop og aluminiumsforsegling med snaplåg.

Hvert hætteglas indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse med:

1 hætteglas
2 hætteglas med 2 sterile 1 ml-injektionssprøjter med automatisk tilbagetrækning af kanylen og 4 spritservietter; eller
7 hætteglas med 7 sterile 1 ml-injektionssprøjter med automatisk tilbagetrækning af kanylen og 14 spritservietter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 02/07/2008

Dato for seneste fornyelse: 27/05/2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,4 ml indeholder 8 mg methylnaltrexonbromid.
1 ml opløsning indeholder 20 mg methylnaltrexonbromid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, (injektion).
Klar opløsning, farveløs til svagt gul, stort set fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Relistor er indiceret til behandling af opioidinduceret obstipation hos voksne patienter i alderen 18 år eller ældre, når responset på sædvanlige laksantia har været utilstrækkeligt.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med kroniske smerter (med undtagelse af patienter med fremskreden sygdom i palliativ behandling)

Den anbefalede dosis methylnaltrexonbromid er 12 mg (0,6 ml injektionsvæske) subkutant, efter behov, givet som mindst 4 doser om ugen, og op til én gang daglig (7 doser om ugen).

Hos disse patienter bør behandling med sædvanlige laksantia stoppes, når behandlingen med Relistor påbegyndes (se pkt. 5.1).

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom (patienter i palliativ behandling)

Den anbefalede dosis methylnaltrexonbromid er 8 mg (0,4 ml injektionsvæske) (til patienter der vejer 38-61 kg) eller 12 mg (0,6 ml injektionsvæske) (til patienter der vejer 62-114 kg).

Det normale behandlingsprogram er en enkelt dosis hver anden dag. Doserne kan også gives med længere interval, alt efter klinisk behov.

Patienterne må få to doser med 24 timers mellemrum, men kun hvis der ikke har været afføring efter dosis den foregående dag.

Patienter, der vejer mindre end 38 kg eller mere end 114 kg, bør bruge Relistor i hætteglas, da den anbefalede mg/kg dosis ikke kan gives nøjagtigt med den fyldte sprøjte.

Hos patienter i palliativ behandling, lægges Relistor til den sædvanlige behandling med laksantia (se pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering på grund af alder (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance mindre end 30 ml/min) skal dosen af methylaltrexonbromid reduceres fra 12 mg til 8 mg (0,4 ml opløsning) til patienter, der vejer fra 62 til 114 kg. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis vægt ligger uden for intervallet 62 til 114 kg (se pkt. 5.2), er det nødvendigt at reducere dosis med 50 %. Disse patienter bør bruge Relistor i hætteglas og ikke den fyldte sprøjte. Der foreligger ingen data fra patienter med nyresvigt i dialyse, og methylaltrexonbromid kan ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Der foreligger ingen data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh, klasse C), og methylaltrexonbromid kan ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved methylaltrexonbromid hos børn under 18 år er ikke blevet fastslået. Der foreligger ingen data.

Administration

Relistor gives som en subkutan injektion.

Det anbefales at bruge skiftende injektionssteder. Det frarådes at injicere på steder, hvor huden er øm, forslået, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.

De tre områder på kroppen, der anbefales til injektion af Relistor, er lår, mave og overarme.

Relistor kan injiceres uden hensyn til fødeindtagelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Brug af methylaltrexonbromid til patienter med kendt eller mistænkt mekanisk, gastrointestinal obstruktion, patienter med øget risiko for recidiverende obstruktion eller til patienter med akut abdomen er kontraindiceret som følge af muligheden for gastrointestinal perforation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sværhedsgrad og forværring af symptomer

Patienterne skal instrueres om straks at indberette kraftige, vedvarende og/eller tiltagende symptomer.

Opstår svær eller persisterende diarré under behandlingen, skal patienterne rådes til ikke at fortsætte behandling med methylaltrexonbromid og kontakte deres læge.

Obstipation, der ikke er forbundet med brug af opioider

Methylaltrexonbromids aktivitet er blevet undersøgt i patienter med obstipation induceret af opioider. Relistor bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med obstipation, der ikke er forbundet med brug af opioider.

Hurtig afføring

Data fra kliniske forsøg viser, at behandling med methylaltrexonbromid kan medføre hurtig afføring (inden for 30 til 60 minutter i gennemsnit).

Behandlingsvarighed

Opioid-induceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom

Behandling med methylnaltrexonbromid er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg med voksne patienter med fremskreden sygdom i længere tid end 4 måneder, og derfor bør methylnaltrexonbromid kun anvendes til disse patienter i en kortere periode (se pkt. 5.1).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Methylnaltrexonbromid kan ikke anbefales til patienter med svært nedsat leverfunktion eller med dialysekrævende terminalt nyresvigt (se pkt. 4.2).

Mave-tarmlidelser og gastrointestinal perforation

Methylnaltrexonbromid skal anvendes med forsigtighed til patienter med læsioner, eller hos hvem der er mistanke om læsioner i mave-tarm-kanalen.

Anvendelse af methylnaltrexonbromid til patienter med kolostomi, peritonealkateter, aktiv divertikelsygdom eller fækulit er ikke undersøgt. Relistor bør derfor kun indgives til disse patienter med forsigtighed.

I perioden efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen er der indberettet tilfælde af gastrointestinal perforation efter brug af methylnaltrexonbromid hos med sygdomme, som kan være forbundet med lokaliseret eller diffus reduktion af den strukturelle integritet i væggen i mave-tarm-kanalen (f.eks. peptisk ulcus, pseudoobstruktion (Ogilvies syndrom), divertikulær sygdom, infiltrative maligniteter i mave-tarm-kanalen eller peritoneale metastaser). Den samlede benefit/risk-profil bør tages i betragtning ved brug af methylnaltrexonbromid til patienter med disse sygdomme eller andre sygdomme, som kan resultere i reduceret integritet i væggen i mave-tarm-kanalen (f.eks. Crohns sygdom). Patienter bør monitoreres for svære, vedvarende eller forværrede mavesmerter; methylnaltrexonbromid bør seponeres, hvis dette symptom indtræder.

Opioidabstinenser

Der er forekommet symptomer, der stemmer overens med opioidabstinenser, inklusive hyperhidrose, kulderystelser, opkastning, mavesmerter, palpitationer og rødmen, hos patienter behandlet med methylnaltrexonbromid. Patienter, der har forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren, kan have en øget risiko for opioidabstinenser og/eller nedsat analgesi. Der bør tages højde for dette ved ordination af methylnaltrexonbromid til sådanne patienter.

Indhold af natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. at det stort set er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Methylnaltrexonbromid påvirker ikke farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450 (CYP)-isozymer. Methylnaltrexonbromid metaboliseres minimalt af CYP-isozymer. *In vitro*-undersøgelser af metabolismen viser, at methylnaltrexonbromid ikke inhiberer aktiviteten af CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, hvorimod det svagt inhiberer metabolismen af et CYP2D6-modelsubstrat. I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg med raske voksne mænd påvirkede en subkutan dosis methylnaltrexonbromid på 0,3 mg/kg ikke signifikant metabolismen af dextromethorphan, der er et CYP2D6-substrat.

Den potentielle interaktion mellem methylnaltrexonbromid og andre lægemidler, der transporteres af den organiske kationstransporter (OCT), blev undersøgt hos 18 raske forsøgspersoner ved sammenligning af de farmakokinetiske profiler for en enkelt dosis methylnaltrexon før og efter flere 400 mg-doser cimetidin. Methylnaltrexonbromids renale clearance blev reduceret efter flerdosisadministration af cimetidin (fra 31 l/t til 18 l/t). Det medførte imidlertid en mindre reduktion i

den samlede clearance (fra 107 l/t til 95 l/t). Der blev således ikke observeret nogen relevant ændring af methylnaltrexonbromids AUC, foruden C_{max} , før og efter flerdosisadministration af cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af methylnaltrexonbromid hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Methylnaltrexonbromid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om methylnaltrexonbromid udskilles i human modermælk. Dyreforsøg har påvist udskillelse af methylnaltrexonbromid i modermælk. En beslutning om, hvorvidt amning skal forsættes/stoppes eller behandling med methylnaltrexonbromid skal fortsættes/seponeres, skal træffes under hensyntagen til barnets fordel ved amning og kvindens fordel ved behandling med methylnaltrexonbromid.

Fertilitet

Subkutane injektioner med Relistor på 150 mg/kg/dag nedsatte fertiliteten hos rotter. Doseringer op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker ved en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fertilitet eller generel reproduktiv ydeevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Methylnaltrexonbromid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed, og det kan have en indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos alle de patienter, der har fået methylnaltrexonbromid i alle faser af placebokontrollerede forsøg, var abdominalsmerter, kvalme, diarré og flatulens. Disse bivirkninger var generelt milde eller moderate.

Bivirkninger i tabelform

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først:

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed

Almindelig: Opioid-seponeringslignende symptomer (såsom kulderystelser, tremor, rhinorrhea, piloarreaktion, hedeture, palpitationer, hyperhidrose, opkastning, mavesmerter)

Mave-tarmkanalen

Ikke kendt: Gastrointestinal perforation (se pkt. 4.4)

Almindelig: Opkastning

Meget almindelige: Abdominal smerter, kvalme, diarré, flatulens

Hud og subkutane væv

Almindelig: Reaktionen på injektionsstedet (f.eks. brænden, svien, smerte, rødme, ødem)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et studie med raske forsøgspersoner blev der konstateret ortostatisk hypotension forbundet med en dosis på 0,64 mg/kg, der blev administreret som en intravenøs bolus.

I tilfælde af en overdosis skal tegn eller symptomer på ortostatisk hypotension monitoreres og rapporteres til en læge. Passende behandling bør påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Laksantia. Perifere opioid-receptor-antagonister, ATC-kode: A06AH01

Virkningsmekanisme

Methylnaltrexonbromid er en selektiv antagonist for opioidbinding til my-receptoren. *In vitro*-forsøg har vist, at methylnaltrexonbromid er en my-opioidreceptorantagonist (inhibitionskonstant $[K_i] = 28 \text{ nM}$) med 8-fold mindre effekt på kappa-opioidreceptorer ($K_i = 230 \text{ nM}$) og stærkt reduceret affinitet til delta-opioidreceptorer.

Da methylnaltrexonbromid er en kvaternær amin, er dets evne til at passere blod-hjerne-barrieren begrænset. Det gør det muligt for methylnaltrexonbromid at fungere som en perifert virkende my-opioidantagonist i væv såsom mave-tarmkanalen uden at hæmme de opioid-medierede analgetiske effekter på det centrale nervesystem.

Klinisk virkning og sikkerhed

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med kroniske ikke-cancersmerter

Methylnaltrexonbromids virkning og sikkerhed ved behandling af opioidinduceret obstipation hos patienter med kroniske ikke-cancersmerter blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie (forsøg 3356). I dette forsøg var gennemsnitsalderen 49 år (fra 23 til 83), og 60 % var kvinder. Hovedparten af patienterne havde en primærdiagnose med rygsmerter.

Forsøg 3356 sammenlignede 4-ugers behandling med methylnaltrexonbromid 12 mg én gang daglig og methylnaltrexonbromid 12 mg hver anden dag med placebo. Den 4-ugers, dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en 8-ugers, ublindt periode, under hvilken methylnaltrexonbromid skulle anvendes efter behov, men ikke oftere end én gang daglig. I alt 460 patienter (methylnaltrexonbromid 12 mg én gang daglig, $n=150$, methylnaltrexonbromid 12 mg hver anden dag, $n=148$, placebo, $n=162$) blev behandlet i den dobbeltblindede periode. Patienterne havde en anamnese med kroniske ikke-cancersmerter og tog opioider i stabile doser svarende til mindst 50 mg oral morfin om dagen.

Patienterne havde opioidinduceret obstipation (<3 afføringer om ugen uden behovsmedicin i screeningsperioden). Det var et krav, at patienterne afbrød al tidligere behandling med laksantia.

Det ene primære endepunkt var andelen af patienter, der havde afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer efter administration af den første dosis, og det andet primære endepunkt var procentdelen af aktive injektioner, der resulterede i afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer under den dobbeltblindede fase. En afføring uden behovsmedicin blev defineret som en afføring, der forekom uden brug af laksantia i de forudgående 24 timer.

Andelen af patienter, der havde en afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer efter den første dosis, var 34,2 % i den kombinerede methylaltraxonbromidgruppe *versus* 9,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Den gennemsnitlige procentdel af methylaltraxonbromiddoser, der resulterede i enhver afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer, var henholdsvis 28,9 % og 30,2 % for dosering én gang daglig og hver anden dag sammenlignet med 9,4 % og 9,3 % for det tilsvarende placebo regime ($p < 0,001$).

Det væsentlige sekundære endepunkt for justeret gennemsnitsændring fra *baseline* i ugentlige afføringer uden behovsmedicin var 3,1 i behandlingsgruppen med methylaltraxonbromid 12 mg daglig, 2,1 i behandlingsgruppen med methylaltraxonbromid 12 mg hver anden dag og 1,5 i placebogruppen i den 4-ugers dobbeltblinde periode. Forskellen på 1,6 afføringer om ugen uden behovsmedicin mellem methylaltraxonbromid 12 mg én gang daglig og placebo er statistisk signifikant ($p < 0,001$) og klinisk relevant.

Et andet sekundært endepunkt var andelen af patienter med ≥ 3 afføringer om ugen uden behovsmedicin i den 4-ugers dobbeltblindede fase. Dette blev opnået hos 59 % af de patienter, der fik methylaltraxonbromid 12 mg daglig ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 61 % af dem, der fik det hver anden dag ($p < 0,001$ vs. placebo) og hos 38 % af patienterne i placebogruppen. En supplerende analyse evaluerede procentdelen af patienter, der opnåede ≥ 3 komplette afføringer om ugen uden behovsmedicin og en øgning på ≥ 1 komplette afføringer om ugen uden behovsmedicin i mindst 3 af de 4 behandlingsuger. Dette blev opnået hos 28,7 % af patienterne i gruppen, der fik methylaltraxonbromid 12 mg daglig ($p < 0,001$ vs. placebo), hos 14,9 % af dem, der fik det hver anden dag ($p = 0,012$ vs. placebo) og hos 6,2 % af patienterne i placebogruppen.

Der var intet bevis for en kønsrelateret forskel i sikkerhed eller virkning. Det kunne ikke analyseres, om der var en racemæssig forskel, fordi studiepopulationen hovedsageligt var kaukasisk (90 %). Den mediane daglige opioiddosis ved *baseline* varierede ikke væsentligt hos hverken patienter behandlet med methylaltraxonbromid eller patienter behandlet med placebo.

Der var ingen klinisk relevante ændringer fra *baseline* i smertescore, hverken hos patienter behandlet med methylaltraxonbromid eller med placebo

Anvendelse af methylaltraxonbromid til behandling af opioidinduceret obstipation udover 48 uger er ikke blevet evalueret i kliniske forsøg.

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom

Virkning og sikkerhed ved behandling med methylaltraxonbromid af opioidinduceret obstipation hos patienter, der får palliativ pleje, blev påvist i to randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede forsøg. I disse forsøg var den gennemsnitlige alder 68 år (fra 21 til >100), hvoraf 51 % var kvinder. I begge forsøg havde patienterne en fremskreden terminal sygdom og begrænset forventet levetid, idet størstedelen havde uhelbredelig cancer som primær diagnose. Andre primære diagnoser omfattede terminal KOL/emfysem, kardiovaskulær sygdom/hjerteinsufficiens, Alzheimers sygdom/demens, HIV/AIDS eller andre fremskredne sygdomme. Før screening havde patienterne opioidinduceret obstipation defineret som enten <3 afføringer i den foregående uge eller ingen afføring i >2 dage).

I forsøg 301 blev en enkelt, dobbeltblindet, subkutan dosis methylaltraxonbromid på 0,15 mg/kg eller 0,3 mg/kg sammenlignet med placebo. Den dobbeltblindede dosis blev efterfulgt af en ublindt, 4-ugers doseringsperiode, hvor methylaltraxonbromid kunne anvendes efter behov, men ikke oftere end

én dosis i løbet af 24 timer. I løbet af begge forsøgsperioder opretholdt patienterne deres sædvanlige laksativ-regimen. I alt 154 patienter (methylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg, n = 47, methylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52) blev behandlet i den dobbeltblindede periode. Det primære effektmål var andelen af patienter med afføring uden brug af laksativ behovsmedicin inden for 4 timer efter den dobbeltblindede dosis forsøgsmedicin. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde en signifikant højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter den dobbeltblindede dosis (62 % for 0,15 mg/kg og 58 % for 0,3 mg/kg) end de patienter, der blev behandlet med placebo (14 %); $p < 0,0001$ for hver dosis i forhold til placebo.

I forsøg 302 blev dobbeltblindede, subkutane doser af methylnaltrexonbromid, der blev givet hver anden dag i 2 uger, sammenlignet med placebo. I løbet af den første uge (dag 1, 3, 5, 7) fik patienterne enten 0,15 mg/kg methylnaltrexonbromid eller placebo. I den anden uge kunne patientens tildelte dosis forøges til 0,30 mg/kg, hvis patienten havde 2 eller færre afføringer uden behovsmedicin op til dag 8. Patienternes tildelte dosis kunne til hver en tid reduceres baseret på tolerabilitet. Data fra 133 (62 methylnaltrexonbromid, 71 placebo) patienter blev analyseret. Der var 2 primære effektmål: andelen af patienter med afføring uden brug af behovsmedicin inden for 4 timer efter den første dosis forsøgsmedicin og andelen af patienter med afføring uden brug af behovsmedicin inden for 4 timer efter mindst 2 af de første 4 doser forsøgsmedicin. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde en højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter den første dosis (48 %) end de patienter, der blev behandlet med placebo (16 %); $p < 0,0001$. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde også signifikant højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter mindst 2 ud af de første 4 doser (52 %) end de patienter, der blev behandlet med placebo (9 %); $p < 0,0001$. Afføringskonsistensen blev ikke forbedret væsentligt hos de patienter, der ved baseline havde blød afføring.

Hverken alder eller køn havde betydning for sikkerhed eller virkning. En eventuel effekt af race kunne ikke analyseres, da forsøgspopulationen var overvejende kaukasisk (88 %).

Holdbarheden af responset blev påvist i forsøg 302, hvor responsraten for afføring var konsistent fra første til sidste dosis i den 2 uger lange dobbeltblindede periode.

Virkingen og sikkerheden af methylnaltrexonbromid blev også påvist i en ublindt behandling, der blev administreret fra dag 2 til og med uge 4 i forsøg 301, og i to ublindede forlængelsesforsøg (301EXT og 302EXT), hvor methylnaltrexonbromid blev givet efter behov i op til 4 måneder (kun 8 patienter indtil nu). I alt 136, 21 og 82 patienter fik mindst én ublindt dosis i henholdsvis forsøg 301, 301EXT og 302EXT. Relistor blev givet med 3,2 dages mellemrum (det mediane doseringsinterval i perioden 1 – 39 dage).

Responsraten for afføring blev fastholdt gennem forlængelsesforsøget for de patienter, der fortsatte behandlingen.

I disse forsøg var der ingen signifikant sammenhæng mellem baseline-opioiddosis og afføringsrespons hos patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid. Endvidere var den gennemsnitlige daglige opioiddosis ikke væsentligt forskellig i forhold til baseline for hverken patienter behandlet med methylnaltrexonbromid eller patienter behandlet med placebo. Der var ingen klinisk relevante ændringer i smertescore i forhold til baseline for hverken patienter behandlet med methylnaltrexonbromid eller patienter behandlet med placebo.

Effekt på hjertets repolarisering

I et dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe-EKG-forsøg med subkutane enkeltdoser af methylnaltrexonbromid (0,15, 0,30 og 0,50 mg/kg) indgivet hos 207 raske forsøgspersoner blev der ikke påvist QT/QTc-forlængelse eller effekt på sekundære EKG-parametre eller formen og strukturen af bølgeformen sammenlignet med placebo og en positiv kontrol (400 mg oralt administreret moxifloxacin).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Methylnaltrexonbromid absorberes hurtigt, og maksimal koncentration (C_{\max}) opnås ca. 0,5 time efter subkutan administration. C_{\max} og arealet under plasmakoncentrations-tids-kurven (AUC) forøges ved dosisforøgelse fra 0,15 mg/kg til 0,5 mg/kg proportionelt med dosis. Den absolutte biotilgængelighed af en subkutan dosis på 0,30 mg/kg sammenlignet med en intravenøs dosis på 0,30 mg/kg er 82 %.

Fordeling

Methylnaltrexonbromid gennemgår moderat vævsfordeling. Fordelingsvolumen ved steady state (V_{ss}) er ca. 1,1 l/kg. Methylnaltrexonbromid er minimalt bundet til humane plasmaproteiner (11,0 % til 15,3 %) som bestemt ved ligevægtsdialyse.

Biotransformation

Methylnaltrexonbromid metaboliseres i beskedent omfang i mennesker bedømt på basis af den mængde af methylnaltrexonbromidmetabolitter, der genfindes i ekskretorer. Omdannelse til methyl-6-naltrexol-isomerer og methylnaltrexonsulfat synes at være den primære metaboliseringsvej. Hver af methyl-6-naltrexol-isomererne har noget mindre antagonistaktivitet end moderstoffet, og de lægemiddelrelaterede stoffers eksponering i plasma er noget lavere, ca 8 %. Methylnaltrexonsulfat er en aktiv metabolit og findes i plasma på et niveau på ca. 25 % af de lægemiddel-relaterede stoffer. N-demethylering af methylnaltrexonbromid til naltrexon er ikke signifikant og udgør 0,06 % af den administrerede dosis.

Elimination

Methylnaltrexonbromid udskilles primært som det uændrede, aktive stof. Omkring halvdelen af dosis udskilles i urinen og noget mindre i fæces. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) er ca. 8 timer.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Virningen af mild og moderat nedsat leverfunktion på den systemiske eksponering af methylnaltrexonbromid er blevet undersøgt særskilt hos 8 forsøgspersoner med en Child-Pugh-score, klasse A eller B, sammenlignet med raske personer. Resultaterne viste ingen væsentlig virkning af nedsat leverfunktion på methylnaltrexonbromids AUC eller C_{\max} . Virningen af svært nedsat leverfunktion på methylnaltrexonbromids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Nedsat nyrefunktion

I et forsøg med frivillige forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, som fik en enkeltdosis methylnaltrexonbromid på 0,30 mg/kg, havde nedsat nyrefunktion en markant effekt på renal udskillelse af methylnaltrexonbromid. Methylnaltrexonbromids renale clearance faldt proportionalt med, hvor meget nyrefunktionen var nedsat. Svært nedsat nyrefunktion formindskede methylnaltrexonbromids renale clearance 8-9-fold. Dette medførte dog kun en 2-fold forøgelse af den samlede methylnaltrexonbromid eksponering (AUC). C_{\max} blev ikke ændret signifikant. Der blev ikke udført nogen forsøg med patienter med terminalt, dialysekrævende nyresvigt.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen forsøg med pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Ældre patienter

I et forsøg blev methylnaltrexonbromid administreret intravenøst som enkelte og flere 24 mg-doser, og de farmakokinetiske profiler blev sammenlignet mellem raske unge forsøgspersoner (18-45 år, n = 10) og ældre forsøgspersoner (65 år og derover, n = 10). Her fandtes, at alder havde lille effekt på eksponeringen af methylnaltrexonbromid. Den gennemsnitlige steady state- C_{\max} og -AUC for ældre

var 545 ng/ml og 412 ng•t/ml, henholdsvis ca. 8,1 % og 20 % større end for unge forsøgspersoner. Dosisjustering på grund af alder anbefales derfor ikke.

Køn

Der er ikke observeret nogen væsentlige kønsforskelle.

Vægt

En samlet analyse af farmakokinetiske data fra raske forsøgspersoner viste stigende methylalntrexonbromideksponering med dosisjustering i mg/kg ved stigende kropsvægt. Den gennemsnitlige methylalntrexonbromideksponering ved 0,15 mg/kg over et vægtområde på 38-144 kg var 179 ng•t/ml (område = 139-240). Eksponeringen af en dosis på 0,15 mg/kg kan opnås med en dosisjustering, der er baseret på vægtområde under anvendelse af en dosis på 8 mg til en kropsvægt på 38 til mindre end 62 kg og en dosis på 12 mg til en kropsvægt på 62 til 114 kg, hvilket giver en gennemsnitlig eksponering på 187 ng•t/ml (område = 148-220). Analysen viste desuden, at en dosis på 8 mg til en kropsvægt på 38 kg til mindre end 62 kg og en dosis på 12 mg til en kropsvægt på 62-114 kg svarer til gennemsnitlige doser på henholdsvis 0,16 mg/kg (område = 0,21-0,13) og 0,16 mg/kg (område = 0,19-0,11). Denne beregning er baseret på fordelingen af kropsvægten af de patienter, der deltog i forsøg 301 og 302.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenecitet. I nogle prækliniske forsøg blev der observeret hjertepåvirkninger hos hunde (forlængelse af aktionspotentialt i Purkinje fibre eller forlængelse af QTc-intervallet). Mekanismen af denne virkning er ukendt, men den humane, hjerte-kaliumionkanal synes ikke at være involveret.

Subkutane injektioner af Relistor på 150 mg/kg/dag nedsatte rotters fertilitet. Doser på op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker ved en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne.

Der blev ikke påvist nogen teratogenicitet i rotter eller kaniner. Subkutane injektioner af Relistor på 150/100 mg/kg/dag i rotter reducerede afkommets vægt. Doser på op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker i en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fødsel, nedkomst eller afkommets vækst og overlevelse.

Methylalntrexonbromid udskilles i modermælken hos ammende rotter.

Der er udført forsøg med unge rotter og hunde. Det blev vist, at unge rotter var mere følsomme end voksne rotter over for methylalntrexon-relateret toksicitet efter intravenøs injektion af methylalntrexonbromid. Hos unge rotter, som fik intravenøs methylalntrexonbromid i 13 uger, opstod kliniske bivirkninger (tilfælde af kramper og vejrtrækningsproblemer) ved doser (≥ 3 mg/kg/dag) og eksponeringer (5,4 gange eksponeringen (AUC) hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg), som var mindre end dem, der forårsagede tilsvarende toksicitet hos voksne rotter (20 mg/kg/dag). Der opstod ingen bivirkninger hos unge rotter ved en dosis på 1 mg/kg/dag eller hos voksne rotter ved en dosis på 5 mg/kg/dag (henholdsvis 1,6 og 7,8 gange eksponering (AUC) hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg).

Efter intravenøs injektion af methylalntrexonbromid i 13 uger blev der observeret samme methylalntrexon-relateret toksicitet hos både unge og voksne hunde. Hos voksne og unge hunde, som fik en dosis på 20 mg/kg/dag, blev der observeret kliniske tegn, som tyder på CNS-toksicitet og forlængelse af QTc intervallet. Der opstod ingen bivirkninger i hverken unge eller voksne hunde ved en dosis på 5 mg/kg/dag (44 gange eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumklorid
Natriumcalciumedetat
Glycinhydroklorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 0,4 ml injektionsvæske, opløsning.

Fyldt injektionssprøjte af klar type I glas med kanyler af rustfrit stål, stempel i plastic og stiv kanylehætte i polypropylen.

Pakningsstørrelser på 4, 7, 8 og 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 02/07/2008

Dato for seneste fornyelse: 27/05/2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.
1 ml opløsning indeholder 20 mg methylnaltrexonbromid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).
Klar opløsning, farveløs til svagt gul, stort set fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Relistor er indiceret til behandling af opioidinduceret obstipation hos voksne patienter i alderen 18 år og ældre, når responset på sædvanlige laksantia har været utilstrækkeligt

4.2 Dosering og administration

Dosering

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med kroniske smerter (med undtagelse af patienter med fremskreden sygdom i palliativ behandling)

Den anbefalede dosis methylnaltrexonbromid er 12 mg (0,6 ml injektionsvæske) subkutant efter behov, givet som mindst 4 doser om ugen og, op til én gang daglig (7 doser om ugen).

Hos disse patienter bør behandling med sædvanlige laksantia stoppes, når behandlingen med Relistor påbegyndes (se pkt. 5.1).

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom (patienter i palliativ behandling)

Den anbefalede dosis methylnaltrexonbromid er 8 mg (0,4 ml injektionsvæske) (til patienter der vejer 38-61 kg) eller 12 mg (0,6 ml injektionsvæske) (til patienter der vejer 62-114 kg).

Det normale behandlingsprogram er en enkelt dosis hver anden dag. Doserne kan også gives med længere interval, alt efter klinisk behov.

Patienterne må få to doser med 24 timers mellemrum, men kun hvis der ikke har været afføring efter dosis den foregående dag.

Patienter, der vejer mindre end 38 kg eller mere end 114 kg, bør bruge Relistor i hætteglas, da den anbefalede mg/kg dosis ikke kan gives nøjagtigt med den fyldte sprøjte.

Hos patienter i palliativ behandling lægges Relistor til den sædvanlige behandling med laksantia (se pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering på grund af alder (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance mindre end 30 ml/min) skal dosen af methylaltrexonbromid reduceres fra 12 mg til 8 mg (0,4 ml opløsning) til patienter, der vejer fra 62 til 114 kg. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis vægt ligger uden for intervallet 62 til 114 kg (se pkt. 5.2), er det nødvendigt at reducere dosis med 50 %. Disse patienter bør bruge Relistor i hætteglas og ikke den fyldte sprøjte. Der foreligger ingen data fra patienter med nyresvigt i dialyse, og methylaltrexonbromid kan ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Der foreligger ingen data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh, klasse C), og methylaltrexonbromid kan ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved methylaltrexonbromid hos børn under 18 år er ikke blevet fastslået. Der foreligger ingen data.

Administration

Relistor gives som en subkutan injektion.

Det anbefales at bruge skiftende injektionssteder. Det frarådes at injicere på steder, hvor huden er øm, forslået, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.

De tre områder på kroppen, der anbefales til injektion af Relistor, er lår, mave og overarme.

Relistor kan injiceres uden hensyn til fødeindtagelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Brug af methylaltrexonbromid til patienter med kendt eller mistænkt mekanisk, gastrointestinal obstruktion, patienter med øget risiko for recidiverende obstruktion eller til patienter med akut abdomen er kontraindiceret som følge af muligheden for gastrointestinal perforation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sværhedsgrad og forværring af symptomer

Patienterne skal instrueres om straks at indberette kraftige, vedvarende og/eller tiltagende symptomer.

Opstår svær eller persisterende diarré under behandlingen, skal patienterne rådes til ikke at fortsætte behandling med methylaltrexonbromid og kontakte deres læge.

Obstipation, der ikke er forbundet med brug af opioider.

Methylaltrexonbromids aktivitet er blevet undersøgt i patienter med obstipation induceret af opioider. Relistor bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med obstipation, der ikke er forbundet med brug af opioider.

Hurtig afføring

Data fra kliniske forsøg viser, at behandling med methylaltrexonbromid kan medføre hurtig afføring (inden for 30 til 60 minutter i gennemsnit).

Behandlingsvarighed

Opioid-induceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom

Behandling med methylnaltrexonbromid er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg med voksne patienter med fremskreden sygdom i længere tid end 4 måneder, og derfor bør methylnaltrexonbromid kun anvendes til disse patienter i en kortere periode (se pkt. 5.1).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Methylnaltrexonbromid kan ikke anbefales til patienter med svært nedsat leverfunktion eller med dialysekrævende terminalt nyresvigt (se pkt. 4.2).

Mave-tarmlidelser og gastrointestinal perforation

Methylnaltrexonbromid skal anvendes med forsigtighed til patienter med læsioner, eller hos hvem der er mistanke om læsioner i mave-tarm-kanalen.

Anvendelse af methylnaltrexonbromid til patienter med kolostomi, peritonealkateter, aktiv divertikelsygdom eller fækulit er ikke undersøgt. Relistor bør derfor kun indgives til disse patienter med forsigtighed.

I perioden efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen er der indberettet tilfælde af gastrointestinal perforation efter brug af methylnaltrexonbromid hos patienter med sygdomme, som kan være forbundet med lokaliseret eller diffus reduktion af den strukturelle integritet i væggen i mave-tarm-kanalen (f.eks. peptisk ulcus, pseudoobstruktion (Ogilvies syndrom), divertikulær sygdom, infiltrative maligniteter i mave-tarm-kanalen eller peritoneale metastaser). Den samlede benefit/risk-profil bør tages i betragtning ved brug af methylnaltrexonbromid til patienter med disse sygdomme eller andre sygdomme, som kan resultere i reduceret integritet i væggen i mave-tarm-kanalen (f.eks. Crohns sygdom). Patienter bør monitoreres for svære, vedvarende eller forværrede mavesmerter; methylnaltrexonbromid bør seponeres, hvis dette symptom indtræder.

Opioidabstinenser

Der er forekommet symptomer, der stemmer overens med opioidabstinenser, inklusive hyperhidrose, kulderystelser, opkastning, mavesmerter, palpitationer og rødmen, hos patienter behandlet med methylnaltrexonbromid. Patienter, der har forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren, kan have en øget risiko for opioidabstinenser og/eller nedsat analgesi. Der bør tages højde for dette ved ordination af methylnaltrexonbromid til sådanne patienter.

Indhold af natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. at det stort set er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Methylnaltrexonbromid påvirker ikke farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450 (CYP)-isozymer. Methylnaltrexonbromid metaboliseres minimalt af CYP-isozymer. *In vitro*-undersøgelser af metabolismen viser, at methylnaltrexonbromid ikke inhiberer aktiviteten af CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, hvorimod det svagt inhiberer metabolismen af et CYP2D6-modelsubstrat. I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg med raske voksne mænd påvirkede en subkutan dosis methylnaltrexonbromid på 0,3 mg/kg ikke signifikant metabolismen af dextromethorphan, der er et CYP2D6-substrat.

Den potentielle interaktion mellem methylnaltrexonbromid og andre lægemidler, der transporteres af den organiske kationstransporter (OCT), blev undersøgt hos 18 raske forsøgspersoner ved sammenligning af de farmakokinetiske profiler for en enkeltdosis methylnaltrexon før og efter flere 400 mg-doser cimetidin. Methylnaltrexonbromids renale clearance blev reduceret efter flerdosisadministration af cimetidin (fra 31 l/t til 18 l/t). Det medførte imidlertid en mindre reduktion i

den samlede clearance (fra 107 l/t til 95 l/t). Der blev således ikke observeret nogen relevant ændring af methylnaltrexonbromids AUC, foruden C_{max} , før og efter flerdosisadministration af cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af methylnaltrexonbromid hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Methylnaltrexonbromid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om methylnaltrexonbromid udskilles i human modermælk. Dyreforsøg har påvist udskillelse af methylnaltrexonbromid i modermælk. En beslutning om, hvorvidt amning skal forsættes/stoppes eller behandling med methylnaltrexonbromid skal fortsættes/seponeres, skal træffes under hensyntagen til barnets fordel ved amning og kvindens fordel ved behandling med methylnaltrexonbromid.

Fertilitet

Subkutane injektioner med Relistor på 150 mg/kg/dag nedsatte fertiliteten hos rotter. Doseringer op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker ved en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fertilitet eller generel reproduktiv ydeevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Methylnaltrexonbromid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed, og det kan have en indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos alle de patienter, der har fået methylnaltrexonbromid i alle faser af placebokontrollerede forsøg, var abdominalsmerter, kvalme, diarré og flatulens. Disse bivirkninger var generelt milde eller moderate.

Bivirkninger i tabelform

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først:

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed

Almindelig: Opioid-seponeringslignende symptomer (såsom kulderystelser, tremor, rhinorrea, piloarreaktion, hedeture, palpitationer, hyperhidrose, opkastning, mavesmerter)

Mave-tarmkanalen

Ikke kendt: Gastrointestinal perforation (se pkt. 4.4)

Almindelig: Opkastning

Meget almindelige: Abdominalmerter, kvalme, diarré, flatulens

Hud og subkutane væv

Almindelig: Reaktionen på injektionsstedet (f.eks. brænden, svien, smerte, rødme, ødem)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et studie med raske forsøgspersoner blev der konstateret ortostatisk hypotension forbundet med en dosis på 0,64 mg/kg, der blev administreret som en intravenøs bolus.

I tilfælde af en overdosis skal tegn eller symptomer på ortostatisk hypotension monitoreres og rapporteres til en læge. Passende behandling bør påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Laksantia. Perifere opioid-receptor-antagonister, ATC-kode: A06AH01

Virkningsmekanisme

Methylnaltrexonbromid er en selektiv antagonist for opioidbinding til my-receptoren. *In vitro*-forsøg har vist, at methylnaltrexonbromid er en my-opioidreceptorantagonist (inhibitionskonstant $[K_i] = 28 \text{ nM}$) med 8-fold mindre effekt på kappa-opioidreceptorer ($K_i = 230 \text{ nM}$) og stærkt reduceret affinitet til delta-opioidreceptorer.

Da methylnaltrexonbromid er en kvaternær amin, er dets evne til at passere blod-hjerne-barrieren begrænset. Det gør det muligt for methylnaltrexonbromid at fungere som en perifert virkende my-opioidantagonist i væv såsom mave-tarmkanalen uden at hæmme de opioid-medierede analgetiske effekter på det centrale nervesystem.

Klinisk virkning og sikkerhed

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med kroniske ikke-cancersmerter

Methylnaltrexonbromids virkning og sikkerhed ved behandling af opioidinduceret obstipation hos patienter med kroniske ikke-cancersmerter blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie (forsøg 3356). I dette forsøg var gennemsnitsalderen 49 år (fra 23 til 83), og 60 % var kvinder. Hovedparten af patienterne havde en primærdiagnose med rygsmerter.

Forsøg 3356 sammenlignede 4-ugers behandling med methylnaltrexonbromid 12 mg én gang daglig og methylnaltrexonbromid 12 mg hver anden dag med placebo. Den 4-ugers dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en 8-ugers ublindede periode, under hvilken methylnaltrexonbromid skulle anvendes efter behov, men ikke oftere end én gang daglig. I alt 460 patienter (methylnaltrexonbromid 12 mg én gang daglig, n=150, methylnaltrexonbromid 12 mg hver anden dag, n=148, placebo, n=162) blev behandlet i den dobbeltblindede periode. Patienterne havde en anamnese med kroniske ikke-

cancersmerter og tog opioider i stabile doser svarende til mindst 50 mg oral morfin om dagen. Patienterne havde opioidinduceret obstipation (<3 afføringer om ugen uden behovsmedicin i screeningsperioden). Det var et krav, at patienterne afbrød al tidligere behandling med laksantia.

Det ene primære endepunkt var andelen af patienter, der havde afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer efter administration af den første dosis, og det andet primære endepunkt var procentdelen af aktive injektioner, der resulterede i afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer i den dobbeltblindede fase. En afføring uden behovsmedicin blev defineret som en afføring, der forekom uden brug af laksantia i de forudgående 24 timer.

Andelen af patienter, der havde en afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer efter den første dosis, var 34,2 % i den kombinerede methylaltraxonbromidgruppe *versus* 9,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Den gennemsnitlige procentdel af methylaltraxonbromiddoser, der resulterede i enhver afføring uden behovsmedicin inden for 4 timer, var henholdsvis 28,9 % og 30,2 % for dosering én gang daglig og hver anden dag sammenlignet med 9,4 % og 9,3 % for det tilsvarende placebo regime ($p < 0,001$).

Det væsentlige sekundære endepunkt for justeret gennemsnitsændring fra *baseline* i ugentlige afføringer uden behovsmedicin var 3,1 i behandlingsgruppen med methylaltraxonbromid 12 mg daglig, 2,1 i behandlingsgruppen med methylaltraxonbromid 12 mg hver anden dag og 1,5 i placebogruppen i den 4-ugers dobbeltblinde periode. Forskellen på 1,6 afføringer om ugen uden behovsmedicin mellem methylaltraxonbromid 12 mg én gang daglig og placebo er statistisk signifikant ($p < 0,001$) og klinisk relevant.

Et andet sekundært endepunkt var andelen af patienter med ≥ 3 afføringer om ugen uden behovsmedicin i den 4-ugers dobbeltblindede fase. Dette blev opnået hos 59 % af de patienter, der fik methylaltraxonbromid 12 mg daglig ($p < 0,001$ *vs.* placebo), hos 61 % af dem, der fik det hver anden dag ($p < 0,001$ *vs.* placebo) og hos 38% af patienterne i placebogruppen. En supplerende analyse evaluerede procentdelen af patienter, der opnåede ≥ 3 komplette afføringer om ugen uden behovsmedicin og en øgning på ≥ 1 komplette afføringer om ugen uden behovsmedicin i mindst 3 af de 4 behandlingsuger. Dette blev opnået hos 28,7 % af patienterne i gruppen, der fik methylaltraxonbromid 12 mg daglig ($p < 0,001$ *vs.* placebo), hos 14,9 % af dem, der fik det hver anden dag ($p = 0,012$ *vs.* placebo) og hos 6,2 % af patienterne i placebogruppen.

Der var intet bevis for en kønsrelateret forskel i sikkerhed eller virkning. Det kunne ikke analyseres, om der var en racemæssig forskel, fordi studiepopulationen hovedsageligt var kaukasisk (90 %). Den mediane daglige opioiddosis ved *baseline* varierede ikke væsentligt hos hverken patienter behandlet med methylaltraxonbromid eller patienter behandlet med placebo.

Der var ingen klinisk relevante ændringer fra *baseline* i smertescore hverken hos patienter behandlet med methylaltraxonbromid eller med placebo.

Anvendelse af methylaltraxonbromid til behandling af opioidinduceret obstipation udover 48 uger er ikke blevet evalueret i kliniske forsøg.

Opioidinduceret obstipation hos voksne patienter med fremskreden sygdom

Virkning og sikkerhed ved behandling med methylaltraxonbromid af opioidinduceret obstipation hos patienter, der får palliativ pleje, blev påvist i to randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede forsøg. I disse forsøg var den gennemsnitlige alder 68 år (fra 21 til >100), hvoraf 51 % var kvinder. I begge forsøg havde patienterne en fremskreden terminal sygdom og begrænset forventet levetid, idet størstedelen havde uhelbredelig cancer som primær diagnose. Andre primære diagnoser omfattede terminal KOL/emfysem, kardiovaskulær sygdom/hjerteinsufficiens, Alzheimers sygdom/demens, HIV/AIDS eller andre fremskredne sygdomme. Før screening havde patienterne opioidinduceret obstipation defineret som enten <3 afføringer i den foregående uge eller ingen afføring i >2 dage).

I forsøg 301 blev en enkelt, dobbeltblindet, subkutan dosis methylaltraxonbromid på 0,15 mg/kg eller 0,3 mg/kg sammenlignet med placebo. Den dobbeltblindede dosis blev efterfulgt af en ublindt, 4-

ugers doseringsperiode, hvor methylnaltrexonbromid kunne anvendes efter behov, men ikke oftere end én dosis i løbet af 24 timer. I løbet af begge forsøgsperioder opretholdt patienterne deres sædvanlige laksativ-regimen. I alt 154 patienter (methylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg, n = 47, methylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52) blev behandlet i den dobbeltblindede periode. Det primære effektmål var andelen af patienter med afføring uden brug af laksativ behovsmedicin inden for 4 timer efter den dobbeltblindede dosis forsøgsmedicin. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde en signifikant højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter den dobbeltblindede dosis (62 % for 0,15 mg/kg og 58 % for 0,3 mg/kg) end de patienter, der blev behandlet med placebo (14 %); $p < 0,0001$ for hver dosis i forhold til placebo.

I forsøg 302 blev dobbeltblindede, subkutane doser af methylnaltrexonbromid, der blev givet hver anden dag i 2 uger, sammenlignet med placebo. I løbet af den første uge (dag 1, 3, 5, 7) fik patienterne enten 0,15 mg/kg methylnaltrexonbromid eller placebo. I den anden uge kunne patientens tildelte dosis forøges til 0,30 mg/kg, hvis patienten havde 2 eller færre afføringer uden behovsmedicin op til dag 8. Patienternes tildelte dosis kunne til hver en tid reduceres baseret på tolerabilitet. Data fra 133 (62 methylnaltrexonbromid, 71 placebo) patienter blev analyseret. Der var 2 primære effektmål: andelen af patienter med afføring uden brug af behovsmedicin inden for 4 timer efter den første dosis forsøgsmedicin og andelen af patienter med afføring uden brug af behovsmedicin inden for 4 timer efter mindst 2 af de første 4 doser forsøgsmedicin. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde en højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter den første dosis (48 %) end de patienter, der blev behandlet med placebo (16 %); $p < 0,0001$. De patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid, havde også signifikant højere afføringsfrekvens inden for 4 timer efter mindst 2 ud af de første 4 doser (52 %) end de patienter, der blev behandlet med placebo (9 %); $p < 0,0001$. Afføringskonsistensen blev ikke forbedret væsentligt hos de patienter, der ved baseline havde blød afføring.

Hverken alder eller køn havde betydning for sikkerhed eller virkning. En eventuel effekt af race kunne ikke analyseres, da forsøgspopulationen var overvejende kaukasisk (88 %).

Holdbarheden af responset blev påvist i forsøg 302, hvor responsraten for afføring var konsistent fra første til sidste dosis i den 2 uger lange dobbeltblindede periode.

Virkingen og sikkerheden af methylnaltrexonbromid blev også påvist i en ublindat behandling, der blev administreret fra dag 2 til og med uge 4 i forsøg 301, og i to ublindede forlængelsesforsøg (301EXT og 302EXT), hvor methylnaltrexonbromid blev givet efter behov i op til 4 måneder (kun 8 patienter indtil nu). I alt 136, 21 og 82 patienter fik mindst én ublindat dosis i henholdsvis forsøg 301, 301EXT og 302EXT. Relistor blev givet med 3,2 dages mellemrum (det mediane doseringsinterval i perioden 1 – 39 dage).

Responsraten for afføring blev fastholdt gennem forlængelsesforsøget for de patienter, der fortsatte behandlingen.

I disse forsøg var der ingen signifikant sammenhæng mellem baseline-opioiddosis og afføringsrespons hos patienter, der blev behandlet med methylnaltrexonbromid. Endvidere var den gennemsnitlige daglige opioiddosis ikke væsentligt forskellig i forhold til baseline for hverken patienter behandlet med methylnaltrexonbromid eller patienter behandlet med placebo. Der var ingen klinisk relevante ændringer i smertescore i forhold til baseline for hverken patienter behandlet med methylnaltrexonbromid eller patienter behandlet med placebo.

Effekt på hjertets repolarisering

I et dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe-EKG-forsøg med subkutane enkeltdoser af methylnaltrexonbromid (0,15, 0,30 og 0,50 mg/kg) indgivet hos 207 raske forsøgspersoner blev der ikke påvist QT/QTc-forlængelse eller effekt på sekundære EKG-parametre eller formen og strukturen af bølgeformen sammenlignet med placebo og en positiv kontrol (400 mg oralt administreret moxifloxacin).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Methylnaltrexonbromid absorberes hurtigt, og maksimal koncentration (C_{\max}) opnås ca. 0,5 time efter subkutan administration. C_{\max} og arealet under plasmakoncentrations-tids-kurven (AUC) forøges ved dosisforøgelse fra 0,15 mg/kg til 0,5 mg/kg proportionelt med dosis. Den absolutte biotilgængelighed af en subkutan dosis på 0,30 mg/kg sammenlignet med en intravenøs dosis på 0,30 mg/kg er 82 %.

Fordeling

Methylnaltrexonbromid gennemgår moderat vævsfordeling. Fordelingsvolumen ved steady state (V_{ss}) er ca. 1,1 l/kg. Methylnaltrexonbromid er minimalt bundet til humane plasmaproteiner (11,0 % til 15,3 %) som bestemt ved ligevægtsdialyse.

Biotransformation

Methylnaltrexonbromid metaboliseres i beskedent omfang i mennesker bedømt på basis af den mængde af methylnaltrexonbromidmetabolitter, der genfindes i ekskretter. Omdannelse til methyl-6-naltrexol-isomerer og methylnaltrexonsulfat synes at være den primære metaboliseringsvej. Hver af methyl-6-naltrexol-isomererne har noget mindre antagonistaktivitet end moderstoffet, og de lægemiddelrelaterede stoffers eksponering i plasma er noget lavere, ca 8 %. Methylnaltrexonsulfat er en aktiv metabolit og findes i plasma på et niveau på ca. 25 % af de lægemiddel-relaterede stoffer. N-demetylering af methylnaltrexonbromid til naltrexon er ikke signifikant og udgør 0,06 % af den administrerede dosis.

Elimination

Methylnaltrexonbromid udskilles primært som det uændrede, aktive stof. Omkring halvdelen af dosis udskilles i urinen og noget mindre i fæces. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) er ca. 8 timer.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Virningen af mild og moderat nedsat leverfunktion på den systemiske eksponering af methylnaltrexonbromid er blevet undersøgt særskilt hos 8 forsøgspersoner med en Child-Pugh-score, klasse A eller B, sammenlignet med raske personer. Resultaterne viste ingen væsentlig virkning af nedsat leverfunktion på methylnaltrexonbromids AUC eller C_{\max} . Virningen af svært nedsat leverfunktion på methylnaltrexonbromids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Nedsat nyrefunktion

I et forsøg med frivillige forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, som fik en enkelt dosis methylnaltrexonbromid på 0,30 mg/kg, havde nedsat nyrefunktion en markant effekt på renal udskillelse af methylnaltrexonbromid. Methylnaltrexonbromids renale clearance faldt proportionalt med, hvor meget nyrefunktionen var nedsat. Svært nedsat nyrefunktion formindskede methylnaltrexonbromids renale clearance 8-9-fold. Dette medførte dog kun en 2-fold forøgelse af den samlede methylnaltrexonbromid eksponering (AUC). C_{\max} blev ikke ændret signifikant. Der blev ikke udført nogen forsøg med patienter med terminalt, dialysekrævende nyresvigt.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen forsøg med pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Ældre patienter

I et forsøg blev methylnaltrexonbromid administreret intravenøst som enkelte og flere 24 mg-doser, og de farmakokinetiske profiler blev sammenlignet mellem raske unge forsøgspersoner (18-45 år, n = 10) og ældre forsøgspersoner (65 år og derover, n = 10). Her fandtes, at alder havde lille effekt på eksponeringen af methylnaltrexonbromid. Den gennemsnitlige steady state- C_{\max} og -AUC for ældre

var 545 ng/ml og 412 ng•t/ml, henholdsvis ca. 8,1 % og 20 % større end for unge forsøgspersoner. Dosisjustering på grund af alder anbefales derfor ikke.

Køn

Der er ikke observeret nogen væsentlige kønsforskelle.

Vægt

En samlet analyse af farmakokinetiske data fra raske forsøgspersoner viste stigende methylalntrexonbromideksponering med dosisjustering i mg/kg ved stigende kropsvægt. Den gennemsnitlige methylalntrexonbromideksponering ved 0,15 mg/kg over et vægtområde på 38-144 kg var 179 ng•t/ml (område = 139-240). Eksponeringen af en dosis på 0,15 mg/kg kan opnås med en dosisjustering, der er baseret på vægtområde under anvendelse af en dosis på 8 mg til en kropsvægt på 38 til mindre end 62 kg og en dosis på 12 mg til en kropsvægt på 62 til 114 kg, hvilket giver en gennemsnitlig eksponering på 187 ng•t/ml (område = 148-220). Analysen viste desuden, at en dosis på 8 mg til en kropsvægt på 38 kg til mindre end 62 kg og en dosis på 12 mg til en kropsvægt på 62-114 kg svarer til gennemsnitlige doser på henholdsvis 0,16 mg/kg (område = 0,21-0,13) og 0,16 mg/kg (område = 0,19-0,11). Denne beregning er baseret på fordelingen af kropsvægten af de patienter, der deltog i forsøg 301 og 302.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. I nogle prækliniske forsøg blev der observeret hjertepåvirkninger hos hunde (forlængelse af aktionspotentialet i Purkinje fibre eller forlængelse af QTc-intervallet). Mekanismen af denne virkning er ukendt, men den humane, hjerte-kaliumionkanal synes ikke at være involveret.

Subkutane injektioner af Relistor på 150 mg/kg/dag nedsatte rotters fertilitet. Doser på op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker ved en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne.

Der blev ikke påvist nogen teratogenicitet i rotter eller kaniner. Subkutane injektioner af Relistor på 150/100 mg/kg/dag i rotter reducerede afkommets vægt. Doser på op til 25 mg/kg/dag (18 gange eksponeringen [AUC] hos mennesker i en subkutan dosis på 0,3 mg/kg) påvirkede ikke fødsel, nedkomst eller afkommets vækst og overlevelse.

Methylalntrexonbromid udskilles i modermælken hos ammende rotter.

Der er udført forsøg med unge rotter og hunde. Det blev vist, at unge rotter var mere følsomme end voksne rotter over for methylalntrexon-relateret toksicitet efter intravenøs injektion af methylalntrexonbromid. Hos unge rotter, som fik intravenøs methylalntrexonbromid i 13 uger, opstod kliniske bivirkninger (tilfælde af kramper og vejrtrækningsproblemer) ved doser (≥ 3 mg/kg/dag) og eksponeringer (5,4 gange eksponeringen (AUC) hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg), som var mindre end dem, der forårsagede tilsvarende toksicitet hos voksne rotter (20 mg/kg/dag). Der opstod ingen bivirkninger hos unge rotter ved en dosis på 1 mg/kg/dag eller hos voksne rotter ved en dosis på 5 mg/kg/dag (henholdsvis 1,6 og 7,8 gange eksponering (AUC) hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg).

Efter intravenøs injektion af methylalntrexonbromid i 13 uger blev der observeret samme methylalntrexon-relateret toksicitet hos både unge og voksne hunde. Hos voksne og unge hunde, som fik en dosis på 20 mg/kg/dag, blev der observeret kliniske tegn, som tyder på CNS-toksicitet og forlængelse af QTc intervallet. Der opstod ingen bivirkninger i hverken unge eller voksne hunde ved en dosis på 5 mg/kg/dag (44 gange eksponeringen {AUC} hos voksne mennesker ved en subkutan dosis på 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumklorid
Natriumcalciumedetat
Glycinhydroklorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Fyldt injektionssprøjte af klar type I glas med kanyler af rustfrit stål, stempel i plastic og stiv kanylehætte i polypropylen.

Pakningsstørrelser på 4, 7, 8 og 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 02/07/2008

Dato for seneste fornyelse: 27/05/2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE KARTON (HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.

1 ml opløsning indeholder 20 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas à 0,6 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Relistor 12 mg/0,6 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ YDRE KARTON (HÆTTEGLAS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning.
Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.
1 ml opløsning indeholder 20 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

2 hætteglas à 0,6 ml
2 sterile 1 ml-injektionssprøjter med automatisk tilbagetrækning af kanylen
4 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Relistor 12 mg/0,6 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE KARTON (HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning.
Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.
1 ml opløsning indeholder 20 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

7 hætteglas à 0,6 ml

7 sterile 1 ml-injektionssprøjter med automatisk tilbagetrækning af kanylen

14 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Relistor 12 mg/0,6 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ KARTON (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,4 ml indeholder 8 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RELISTOR 8 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ KARTON (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,4 ml indeholder 8 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

7 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RELISTOR 8 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ KARTON (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,4 ml indeholder 8 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

8 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RELISTOR 8 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ KARTON (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,4 ml indeholder 8 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

10 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RELISTOR 8 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ KARTON (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RELISTOR 12 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ KARTON (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

7 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RELISTOR 12 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ KARTON (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

8 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RELISTOR 12 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ KARTON (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
Methylnaltrexonbromid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

10 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/463/011

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RELISTOR 12 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETTEKST PÅ LÅG TIL BAKKE (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Methylnaltrexonbromid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse (s.c.)

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

0,6 ml opløsning (12 mg methylnaltrexonbromid)

Læs indlægssedlen inden brug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

TEKST PÅ INJEKTIONSSPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Relistor 8 mg injektion
Methylnaltrexonbromid
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETTEKST PÅ LÅG TIL BAKKE (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 8 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Methylnaltrexonbromid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse (s.c.)

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

0,4 ml opløsning (8 mg methylnaltrexonbromid)

Læs indlægssedlen inden brug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

TEKST PÅ INJEKTIONSSPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Relistor 12 mg Injektion
Methylnaltrexonbromid
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETTEKST PÅ INDRE KARTON (HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Methylnaltrexonbromid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bausch Health Ireland Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kanylen bliver automatisk trukket tilbage efter brugen

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

TEKST PÅ HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning.
Methylnaltrexonbromid
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,6 ml opløsning (12 mg methylnaltrexonbromid)

6. ANDET

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Methylnaltrexonbromid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Relistor
3. Sådan skal du bruge Relistor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Relistor indeholder et aktivt stof, der hedder methylnaltrexonbromid, som virker ved at blokere de bivirkninger, som smertestillende medicin af opioidtypen har på tarmsystemet.

Det behandler forstoppelse, som skyldes medicin mod moderate til stærke smerter, benævnt opioider (f.eks. morfin eller codein). Det anvendes til patienter, hvor anden medicin mod forstoppelse (afføringsmidler), ikke har virket godt nok. Opioider ordineres af din læge. Din læge vil fortælle dig, om du skal stoppe eller fortsætte med at tage dine sædvanlige afføringsmidler, når du begynder at bruge dette lægemiddel.

Dette lægemiddel er beregnet til voksne (18 år og derover).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Relistor

Brug ikke Relistor

- hvis du er allergisk over for methylnaltrexonbromid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du eller din læge ved, at din tarm har været eller er forstoppet eller din tarm er i en tilstand, hvor der er umiddelbart behov for operation (hvilket skal diagnosticeres af din læge).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Relistor

- Hvis du har kraftige symptomer i maveregionen, der er vedvarende eller bliver værre, skal du straks kontakte din læge, da disse symptomer kan skyldes, at der er ved at gå hul på tarmvæggen (tarmperforation). Se pkt. 4.
- Hvis du har Crohns sygdom eller mavesår.
- Hvis du får kvalme, opkastning, kulderystelser, svedafsondring, mavesmerter og/eller hurtigt hjerteslag kort tid efter indtagelse af Relistor, skal du kontakte lægen.
- Hvis du har en svær lever- eller nyresygdom.

- Hvis du får svær eller vedvarende diaré (hyppig, tyndtflydende afføring). Stop behandlingen og kontakt lægen med det samme.
- Det er vigtigt at være i nærheden af et toilet, hvor du kan få hjælp, hvis du har brug for det, da afføring kan ske inden for 30 minutter efter injektion af medicinen.
- Tal med din læge, hvis du oplever mavesmerter, der bliver ved, kvalme (du føler dig syg) eller opkastning (du er syg), der er nye eller bliver værre.
- Du bedes også tale med din læge, hvis du har kolostomi, kateter gennem bugvæggen (peritonealkateter) eller lider af betændelse i tyktarmen (diverticulosis coli) eller kronisk forstoppelse (koprolit), da dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed under disse omstændigheder.
- Hvis du får understøttende behandling for din fremskredne sygdom, vil dette lægemiddel kun blive anvendt i en begrænset tidsperiode, hvilket sædvanligvis vil være mindre end 4 måneder.
- Dette lægemiddel bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med forstoppelse, der ikke er forbundet med brug af opioider. Du bedes tale med din læge, hvis du led af forstoppelse, før du var nødt til at tage opioider (mod smerte).

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da de mulige risici og fordele ikke er kendt.

Brug af anden medicin sammen med Relistor

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Din læge kan give dig lov til at tage anden medicin, herunder medicin mod forstoppelse.

Graviditet og amning

Virkningen af methylnaltrexonbromid hos gravide kvinder er ikke kendt. Din læge vil afgøre, om du kan bruge Relistor, hvis du er gravid.

Kvinder, der bruger dette lægemiddel, bør ikke amme, da det ikke vides, om methylnaltrexonbromid udskilles i modermælken.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed er en almindelig bivirkning ved dette lægemiddel. Dette kan have indvirkning på trafik- og arbejdssikkerhed.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Relistor

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. at det stort set er ”natriumfrit”.

3. Sådan skal du bruge Relistor

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis til patienter med længerevarende smerter (med undtagelse af patienter, der får understøttende behandling for fremskreden sygdom) er 12 mg methylnaltrexonbromid (0,6 ml injektionsvæske) givet som en injektion under huden og givet efter behov, men mindst 4 gange ugentlig og op til én gang om dagen (7 gange om ugen).

Den anbefalede dosis til patienter, der får understøttende behandling for fremskreden sygdom, er 8 mg methylnaltrexonbromid (0,4 ml injektionsvæske) til patienter, der vejer 38-61 kg, eller 12 mg (0,6 ml injektionsvæske) til patienter, der vejer 62-114 kg. Dosis gives hver 48. time (hver anden dag) som en injektion under huden.

Din læge vil fastsætte din dosis.

Dette lægemiddel gives som en injektion under huden (subkutan injektion) i enten (1) låret, (2) maven eller (3) overarmen (hvis du ikke selv giver injektionen). (Se VEJLEDNING TIL FORBEREDELSE OG INJEKTION AF RELISTOR bagerst i denne indlægsseddel).

Det kan være, du får afføring inden for få minutter til et par timer efter injektionen. Vi anbefaler derfor, at du er i nærheden af et toilet eller har et bækken ved hånden.

Hvis du har brugt for meget Relistor

Hvis du har taget for meget af dette lægemiddel, enten ved at indsprøjte for meget på én gang eller ved at få mere end én injektion på 24 timer, kan du føle dig svimmel, når du rejser dig, så tal med lægen eller apoteket omgående. Medbring altid medicinens emballage, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Relistor

Hvis du har glemt at tage en dosis, så tal med din læge eller apoteket så hurtigt som muligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Relistor

Du skal tale med en læge eller apoteket, hvis du ønsker at stoppe med at anvende dette lægemiddel.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tilfælde med at der udvikler sig et hul i tarmvæggen (gastrointestinal perforation) er blevet rapporteret hos patienter, der anvender Relistor. Hvor ofte dette forekommer vides ikke fra de data, der foreligger. Hvis du får mavesmerter, der enten er kraftige eller ikke vil forsvinde, så hold op med at tage dette lægemiddel og kontakt straks din læge.

De følgende bivirkninger er meget almindelige og kan påvirke flere end ét ud af 10 mennesker. Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, der enten er kraftige eller ikke vil forsvinde, bør du tale med din læge:

- Mavesmerter
- Kvalme (føler dig syg)
- Diaré (hyppig, tyndtflydende afføring)
- Luft i maven

Andre almindelige bivirkninger, der kan påvirke op til ét ud af 100 mennesker, er:

- Svimmelhed
- Symptomer som ved ophør med opioidbehandling (en eller flere af følgende: Kuldefølelse, skælven, løbenæse, sveden, gåsehud, rødme, hurtig puls)
- Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. brænde n, svien, smerte, rødme, væskeansamling)

- Opkastning

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug kun dette lægemiddel, hvis opløsningen er klar, farveløs til svagt gul og ikke indeholder nogen flager eller partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Relistor indeholder:

- Aktivt stof: methylnaltrexonbromid. Hvert hætteglas på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid. 1 ml opløsning indeholder 20 mg methylnaltrexonbromid.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

Relistor er en injektionsvæske, opløsning. Den er klar, farveløs til svagt gul og indeholder ingen flager eller partikler.

Hvert hætteglas indeholder 0,6 ml opløsning.

Pakninger med mere end et hætteglas indeholder indre kartoner med: Et hætteglas, en 1 ml-injektionssprøjte med automatisk tilbagetrækning af kanylen og to spritservietter.

Følgende pakninger kan fås:

Enkelt hætteglas

Pakning med 2 hætteglas, 2 injektionssprøjter med automatisk tilbagetrækning af kanylen og 4 spritservietter (dvs. 2 indre kartoner).

Pakning med 7 hætteglas, 7 injektionssprøjter med automatisk tilbagetrækning af kanylen og 14 spritservietter (d.v.s. 7 indre kartoner).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

PATIENTENS TJEKLISTE

Dette afsnit indeholder vigtige spørgsmål, som du skal besvare, før du tager Relistor, og mens du er i behandling med Relistor.

Hvis du kan svare nej til nogen af følgende spørgsmål, mens du er i behandling med dit lægemiddel, skal du kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.

1. Er du i behandling med opioider (for eksempel morfin eller kodein) for din sygdom?
2. Er der gået 48 timer eller længere siden du sidst havde afføring?
3. Er du bekendt med, hvordan du injicerer dig selv, eller har du snakket med din læge (eller sygeplejerske eller apotekspersonalet) om det?
4. Er du mobil nok til at kunne gå på toilettet selv, eller er der plejepersonale, der kan hjælpe dig?
5. Har du et telefonnummer til din læge/sygeplejerske eller det lokale lægecenter?

VEJLEDNING TIL FORBEREDELSE OG INJEKTION AF RELISTOR

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

Indledning

Trin 1: Forberedelse til injektion

Trin 2: Forberedelse af injektionssprøjten

Trin 3: Valg og forberedelse af injektionssted

Trin 4a: Injektion af Relistor med injektionssprøjte med automatisk tilbagetrækning af kanylen

Trin 4b: Injektion af Relistor med en standardinjektionssprøjte og kanyle

Trin 5 Bortskaffelse af udstyr

Indledning

Nedenstående instrukser forklarer, hvordan man skal indsprøjte Relistor. Læs venligst vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i, hvordan du selv kan give injektionen. Forsøg ikke at give en injektion, før du er sikker på, at du ved, hvordan injektionen skal gives. Denne injektion må ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte.

Du får enten udleveret en pakning med en indre karton, der indeholder alt, hvad der skal bruges til injektionen, eller kun et enkelt hætteglas. Hvis du kun får hætteglasset, skal du selv anskaffe spritservietter og en injektionssprøjte.

Trin 1: Forberedelse til injektion

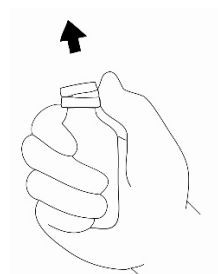
1. Vælg et plant, rent, godt belyst underlag, hvor du kan placere indholdet af pakningen med Relistor. Sørg for at have afsat nok tid til at udføre injektionen.
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.



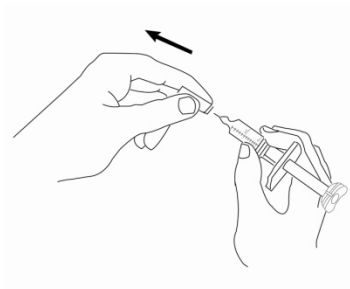
3. Tag de ting, der skal bruges til injektionen. Det omfatter hætteglasset med Relistor, en 1 ml-injektionssprøjte (med eller uden automatisk tilbagetrækning af kanylen), 2 spritservietter og et stykke vat eller gaze.
4. Kontrollér, at opløsningen i hætteglasset er klar og farveløs til svagt gul og ikke indeholder flager eller partikler. Hvis det ikke er tilfældet, må opløsningen ikke bruges. Kontakt apoteket, din sygeplejerske eller læge for yderligere hjælp.

Trin 2: Forberedelse af injektionssprøjten

1. Fjern plastikbeskyttelseslåget fra hætteglasset.



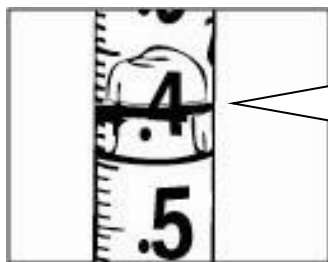
2. Tør hætteglassets gummiprop af med en spritserviet og stil glasset på det plane underlag. Sørg for ikke at røre gummiproppen igen.
3. Tag sprøjten op fra underlaget. Hold sprøjtenes rør med den ene hånd og træk kanylehætten lige af. Læg kanylehætten på underlaget. Sørg for IKKE at røre kanylen, og for at kanylen ikke kommer i berøring med nogen anden overflade.



Træk forsigtigt stemplet tilbage i sprøjten til enten 0,4 ml-mærket for 8 mg Relistor, eller til 0,6 ml-mærket for 12 mg Relistor. Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet har instrueret dig i, hvilken dosis, du har fået ordineret og hvor ofte, du skal tage den. De sædvanlige doser til patienter, der får understøttende behandling for fremskreden sygdom, er anført i tabellen nedenfor. Dosis gives normalt hver 48. time (hver anden dag) som en injektion under huden.

Patientens vægt i kg	Fyld injektionssprøjten til ml-niveau (dosis)
Under 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0,4 ml (8 mg)
62-114 kg	0,6 ml (12 mg)
Over 114 kg	0,15 mg/kg

Til patienter med længerevarende smerter (med undtagelse af patienter, der får understøttende behandling for fremskreden sygdom) fyldes sprøjten til 0,6 ml mærket for 12 mg Relistor.

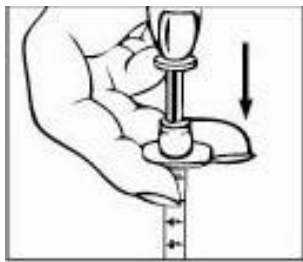


Træk forsigtigt stemplet tilbage til det korrekte niveau på sprøjten (f.eks. 0,4 ml, hvis lægen har ordineret 8 mg)

- Stik kanylen lige ned i midten af proppen på hætteglasset. Stik den ikke skævt ind, da det kan få kanylen til at bøje eller brække. Hold hætteglasset på underlaget med den anden hånd, så det ikke kan glide. Der føles en let modstand, når kanylen går igennem proppen. Se efter nålespidsen inde i hætteglasset.

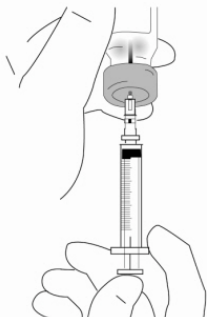


- For at få luften ud af sprøjten skubbes stemplet forsigtigt ned for at injicere luften ind i hætteglasset.

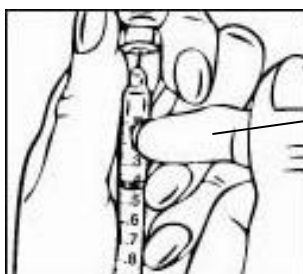


6. Hvis du anvender den medfølgende injektionssprøjte med automatisk tilbagetrækning af kanylen, MÅ STEMPELET IKKE SKUBBES HELT NED. Vær opmærksom på at holde op med at skubbe stemplet nedad, når du føler en modstand. Hvis du skubber stemplet helt ned, vil du høre et ”klik”. Det betyder, at sikkerhedsmekanismen er blevet aktiveret, og nålen forsvinder ind i sprøjten. Sker dette, kasseres sprøjten, og du skal begynde forfra med et nyt hætteglas og sprøjte.

Lad kanylen blive i hætteglasset og vend hætteglasset, således at det vender på hovedet. Hold sprøjten i øjenhøjde, så du kan se doseringsmærkerne, og sørg for, at nålespidsen hele tiden er i væsken. Træk langsomt stemplet ned til 0,4 ml- eller 0,6 ml-mærket på sprøjten eller som ellers anvist, afhængigt af den dosis, din læge har ordineret. Du kan se noget væske eller nogle bobler i hætteglasset, når sprøjten fyldes korrekt. Dette er normalt.

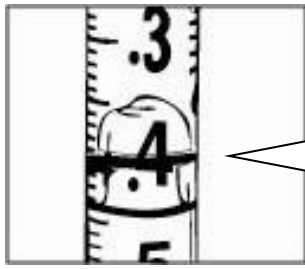


7. Mens kanylen stadig sidder i hætteglasset, der vender på hovedet, skal du kontrollere, om der er luftbobler i sprøjten. Slå let på sprøjten for at få boblerne til at stige til toppen af sprøjten. Hold stadig fast på hætteglasset og sprøjten. Skub langsomt stemplet op, indtil alle luftboblerne er væk. Hvis du herved kommer til at presse væske tilbage i hætteglasset, skal du langsomt trække stemplet tilbage for at trække den rigtige mængde væske tilbage i sprøjten. På grund af sprøjten sikkerhedsudformning kan en lille luftboble være svær at fjerne. Der er ingen grund til bekymring, da det ikke vil påvirke nøjagtigheden af dosis eller udgøre en helbredsrisiko.



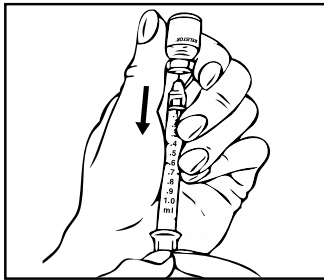
Slå let på den omvendte sprøjte og skub alle luftbobler ud med stemplet

8. Sørg altid for at have den korrekte dosis i sprøjten. Kontakt din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.



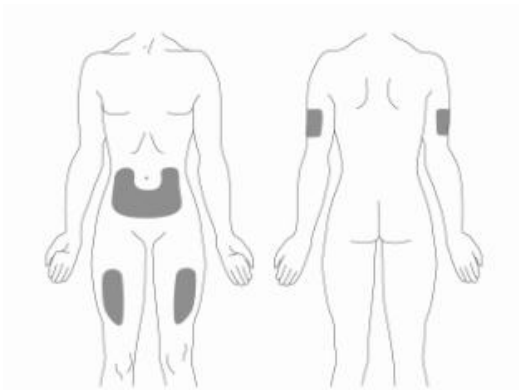
Kontrollér, at du har det korrekte dosisniveau i sprøjten (f.eks. 0,4 ml, hvis lægen har ordineret 8 mg)

9. Fjern sprøjten og kanylen fra hætteglasset. Lad kanylen sidde på sprøjten. Sørg for ikke at røre kanylen, og for at kanylen ikke kommer i berøring med nogen anden overflade. Når du har trukket lægemidlet op i sprøjten, skal det anvendes inden for 24 timer, da Relistor påvirkes af lyset og måske ikke fungerer korrekt, hvis det efterlades i sprøjten i længere end 24 timer.



Trin 3: Valg og forberedelse af injektionssted

1. De tre anbefalede injektionssteder for Relistor omfatter: (1) lårene, (2) maven og (3) overarmene (hvis du giver injektionen på en anden person).

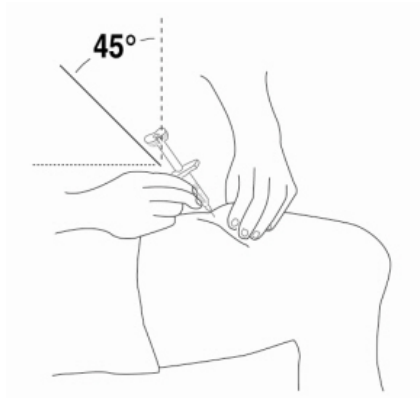


2. Det anbefales at vælge et nyt sted for hver ny injektion. Undgå gentagne injektioner på præcis det samme sted som tidligere. Injicér ikke på steder, hvor huden er øm, forslået, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.
3. Tør injektionsstedet af med spritservietten for at forberede det område af huden, hvor Relistor skal injiceres. RØR IKKE DETTE OMRÅDE IGEN FØR INJEKTIONEN. Lad injektionsstedet lufttørre, før du injicerer.



Trin 4a: Injektion af Relistor med injektionssprøjte med automatisk tilbagetrækning af kanylen

1. Mens den fyldte sprøjte holdes med kanylen opad, kontrolleres sprøjten igen for luftbobler. Slå let på sprøjten med fingeren, hvis der er luftbobler, indtil de stiger op til toppen af sprøjten. Skub langsomt stemplet op for at presse luftboblerne ud af sprøjten.
2. Hold sprøjten i den ene hånd som en blyant. Med den anden hånd klemmes forsigtigt sammen om det rensede hudområde og holdes fast.
3. Pres kanylens fulde længde ind i huden i en lille vinkel på 45 grader med en hurtig, kort bevægelse.

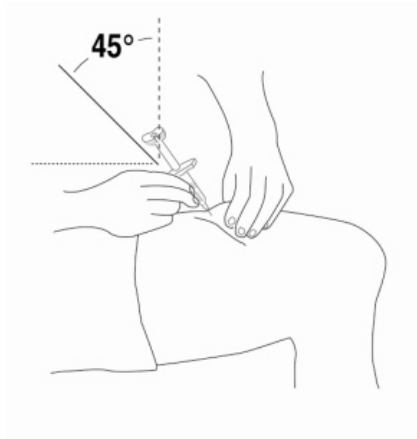


4. Slip huden, når kanylen er inde i huden, og pres langsomt stemplet helt ned, indtil sprøjten er tom og du hører et klik for at injicere Relistor.
5. Når du hører en kliklyd, betyder det, at alt indholdet er injiceret. Kanylen vil automatisk trækkes tilbage fra huden, og sprøjten lukkes til. Der kan forekomme en mindre blødning på injektionsstedet. Pres et stykke vat eller gaze over injektionsstedet. Gnid ikke på injektionsstedet. Sæt eventuelt et hæfteplaster på injektionsstedet.



Trin 4b: Injektion af Relistor med en standardinjektionssprøjte og kanyle

1. Mens den fyldte sprøjte holdes med kanylen opad, kontrolleres sprøjten igen for luftbobler. Slå let på sprøjten med fingeren, hvis der er luftbobler, indtil de stiger op til toppen af sprøjten. Skub langsomt stemplet op for at presse luftboblerne ud af sprøjten.
2. Hold sprøjten i den ene hånd som en blyant. Med den anden hånd klemmes forsigtigt sammen om det rensede hudområde og holdes fast.
3. Pres kanylens fulde længde ind i huden i en lille vinkel på 45 grader med en hurtig, kort bevægelse.



4. Slip huden, når kanylen er inde i huden, og pres langsomt stemplet helt ned for at injicere Relistor.
5. Når sprøjten er tom, trækkes kanylen hurtigt ud af huden, idet den holdes i den samme vinkel, som da den blev ført ind. Der kan forekomme en mindre blødning på injektionsstedet. Pres et stykke vat eller gaze over injektionsstedet. Gnid ikke på injektionsstedet. Sæt eventuelt et hæfteplaster på injektionsstedet.



Trin 5: Bortskaffelse af udstyr

Den lukkede sprøjte eller sprøjten og kanylen må **ALDRIG** genbruges. Sæt **ALDRIG** hættten på kanylen igen. Bortskaf den lukkede sprøjte eller kanylen og sprøjten i en punktursikker beholder, der kan lukkes, som anvist af din læge, sygeplejerske eller apoteket.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Relistor 8 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte Relistor 12 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte Methylnaltrexonbromid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekpersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Relistor
3. Sådan skal du bruge Relistor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Relistor indeholder et aktivt stof, der hedder methylnaltrexonbromid, som virker ved at blokere de bivirkninger, som smertestillende medicin af opioidtypen har på tarmsystemet.

Det behandler forstoppelse, som skyldes medicin mod moderate til stærke smerter, benævnt opioider (f.eks. morfin eller codein). Det anvendes til patienter, hvor anden medicin mod forstoppelse (afføringsmidler), ikke har virket godt nok. Opioider ordineres af din læge. Din læge vil fortælle dig, om du skal stoppe eller fortsætte med at tage dine sædvanlige afføringsmidler, når du begynder at bruge dette lægemiddel.

Dette lægemiddel er beregnet til voksne (18 år og derover).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Relistor

Brug ikke Relistor

- hvis du er allergisk over for methylnaltrexonbromid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du eller din læge ved, at din tarm har været eller er forstoppet eller din tarm er i en tilstand, hvor der er umiddelbart behov for operation (hvilket skal diagnosticeres af din læge).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekpersonalet før du bruger Relistor

- Hvis du har kraftige symptomer i maveregionen, der er vedvarende eller bliver værre, skal du straks kontakte din læge, da disse symptomer kan skyldes, at der er ved at gå hul på tarmvæggen (tarmperforation). Se pkt. 4.
- Hvis du har Crohns sygdom eller mavesår.
- Hvis du får kvalme, opkastning, kulderystelser, svedafsondring, mavesmerter og/eller hurtigt hjerteslag kort tid efter indtagelse af Relistor, skal du kontakte lægen.
- Hvis du har en svær lever- eller nyresygdom.

- Hvis du får svær eller vedvarende diaré (hyppig, tyndtflydende afføring). Stop behandlingen og kontakt lægen med det samme.
- Det er vigtigt at være i nærheden af et toilet, hvor du kan få hjælp, hvis du har brug for det, da afføring kan ske inden for 30 minutter efter injektion af medicinen.
- Tal med din læge, hvis du oplever mavesmerter, der bliver ved, kvalme (du føler dig syg) eller opkastning (du er syg), der er nye eller bliver værre.
- Du bedes også tale med din læge, hvis du har kolostomi, kateter gennem bugvæggen (peritonealkateter) eller lider af betændelse i tyktarmen (diverticulosis coli) eller kronisk forstoppelse (koprolit), da dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed under disse omstændigheder.
- Hvis du får understøttende behandling for din fremskredne sygdom, vil dette lægemiddel kun blive anvendt i en begrænset tidsperiode, hvilket sædvanligvis vil være mindre end 4 måneder.
- Dette lægemiddel bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med forstoppelse der ikke er forbundet med brug af opioider. Du bedes tale med din læge, hvis du led af forstoppelse, før du var nødt til at tage opioider (mod smerte).

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da de potentielle risici og fordele ikke er kendte.

Brug af anden medicin sammen med Relistor

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Din læge kan give dig lov til at tage anden medicin, herunder medicin mod forstoppelse.

Graviditet og amning

Virningen af methylnaltrexonbromid hos gravide kvinder er ikke kendt. Din læge vil afgøre, om du kan bruge Relistor, hvis du er gravid.

Kvinder, der bruger dette lægemiddel, bør ikke amme, da det ikke vides, om methylnaltrexonbromid udskilles i modermælken.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed er en almindelig bivirkning ved dette lægemiddel. Dette kan have indvirkning på trafik- og arbejdssikkerhed.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Relistor

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. at det stort set er ”natriumfrit”.

3. Sådan skal du bruge Relistor

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis til patienter med længerevarende smerter (med undtagelse af patienter, der får understøttende behandling for fremskreden sygdom) er 12 mg methylnaltrexonbromid (0,6 ml injektionsvæske) givet som en injektion under huden og givet efter behov, men mindst 4 gange ugentlig og op til én gang om dagen (7 gange om ugen).

Den 8 mg fyldte injektionssprøjte vil kun blive brugt til at behandle disse patienter, hvis der er brug for at dosis nedsættes på grund af et andet medicinsk problem.

Den anbefalede dosis til patienter, der får understøttende behandling for fremskreden sygdom, er 8 mg methylnaltrexonbromid (0,4 ml injektionsvæske) til patienter, der vejer 38-61 kg, eller 12 mg (0,6 ml injektionsvæske) til patienter, der vejer 62-114 kg. Dosis gives hver 48. time (hver anden dag) som en injektion under huden.

Din læge vil fastsætte din dosis.

Hvis du vejer mindre end 38 kg eller mere end 114 kg, bør du anvende Relistor i hætteglas, da den korrekte dosis ikke kan indgives nøjagtigt med disse fyldte injektionssprøjter.

Dette lægemiddel gives som en injektion under huden (subkutan injektion) i enten (1) låret, (2) maven eller (3) overarmen (hvis du ikke selv giver injektionen). (Se VEJLEDNING TIL FORBEREDELSE OG INJEKTION AF RELISTOR bagerst i denne indlægsseddel).

Det kan være, du får afføring inden for få minutter til et par timer efter injektionen. Vi anbefaler derfor, at du er i nærheden af et toilet eller har et bækken ved hånden.

Hvis du har brugt for meget Relistor

Hvis du har taget for meget af dette lægemiddel, enten ved at indsprøjte for meget på én gang eller ved at få mere end én injektion på 24 timer, kan du føle dig svimmel, når du rejser dig, så skal du tale med lægen eller apoteket omgående. Medbring altid medicinens emballage, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Relistor

Hvis du har glemt at tage en dosis, så tal med din læge eller apoteket så hurtigt som muligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Relistor

Du skal tale med en læge eller apoteket, hvis du ønsker at stoppe med at anvende dette lægemiddel.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tilfælde med, at der udvikler sig et hul i tarmvæggen (gastrointestinal perforation) er belvet rapporteret hos patienter, der anvender Relistor. Hvor ofte dette forekommer vides ikke fra de data, der foreligger. Hvis du får mavesmerter, der enten er kraftige eller ikke vil forsvinde, så hold op med at tage dette lægemiddel og kontakt straks din læge.

De følgende bivirkninger er meget almindelige og kan påvirke flere end ét ud af 10 mennesker. Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, der enten er kraftige eller ikke vil forsvinde, bør du tale med din læge:

- Mavesmerter
- Kvalme (føler dig syg)
- Diaré (hyppig, tyndtflydende afføring)
- Luft i maven

Andre almindelige bivirkninger, der kan påvirke op til ét ud af 100 mennesker, er:

- Svimmelhed

- Symptomer som ved ophør med opioidbehandling (en eller flere af følgende: Kuldefølelse, skælven, løbenæse, sveden, gåsehud, rødme, hurtig puls)
- Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. brænden, svien, smerte, rødme, væskeansamling)
- Opkastning

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken, bakkens låg og etiketten på sprøjte efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug kun dette lægemiddel, hvis opløsningen er klar, farveløs til svagt gul og ikke indeholder nogen flager eller partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Relistor indeholder:

- Aktivt stof: methylnaltrexonbromid. Hver sprøjte på 0,4 ml indeholder 8 mg methylnaltrexonbromid. Hver sprøjte på 0,6 ml indeholder 12 mg methylnaltrexonbromid. 1 ml opløsning indeholder 20 mg methylnaltrexonbromid.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumklorid, natriumcalciumedetat, glycinhydroklorid, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

Relistor er en injektionsvæske, opløsning. Den er klar, farveløs til svagt gul og indeholder ingen flager eller partikler.

Følgende pakninger kan fås:

Pakningen indeholder 4, 7, 8 eller 10 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive

Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

PATIENTENS TJEKLISTE

Dette afsnit indeholder vigtige spørgsmål, som du skal besvare, før du tager Relistor, og mens du er i behandling med Relistor.

Hvis du kan svare nej til nogen af følgende spørgsmål, mens du er i behandling, skal du kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.

1. Er du i behandling med opioider (for eksempel morfin eller kodein) for din sygdom?
2. Er der gået 48 timer eller længere siden du sidst havde afføring?
3. Er du bekendt med, hvordan du injicerer dig selv, eller har du snakket med din læge (eller sygeplejerske eller apotekspersonalet) om det?
4. Er du mobil nok til at kunne gå på toilettet selv, eller er der plejepersonale, der kan hjælpe dig?
5. Har du et telefonnummer til din læge/sygeplejerske eller det lokale lægecenter?

VEJLEDNING TIL FORBEREDELSE OG INJEKTION AF RELISTOR

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

Indledning

Trin 1: Forberedelse til injektion

Trin 2: Valg og forberedelse af injektionssted

Trin 3: Injektion af Relistor i fyldt injektionssprøjte

Trin 4: Bortskaffelse af udstyr

Indledning

Følgende vejledning forklarer, hvordan du skal forberede og injicere Relistor i fyldt injektionssprøjte. Læs venligst vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge, sygeplejerske eller apoteket vil instruere dig i, hvordan du selv kan give injektionen. Forsøg ikke at give en injektion, før du er sikker på, at du ved, hvordan injektionen skal forberedes og gives.

Vigtigt:

- **Brug ikke Relistor i fyldt injektionssprøjte mere end en gang, selv om der er mere medicin i sprøjten.**

- **Bortskaf Relistor i fyldt injektionssprøjte på en sikker måde efter brug (trin 4).**
- **For at undgå nålestiksulykker må du ikke sætte hættten tilbage på kanylen.**

Tag de ting, der skal bruges til injektionen.

1. Relistor i fyldt injektionssprøjte
2. Spritserviet
3. Et stykke vat eller gazebind
4. Hæfteplaster

Trin 1: Forberedelse til injektion

1. Vælg et plant, rent, godt belyst underlag, hvor du kan placere indholdet af pakningen med Relistor. Sørg for at have afsat nok tid til at udføre injektionen.
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.



3. Se på den fyldte injektionssprøjte. Vær sikker på, at den dosis, din læge har udskrevet, svarer til dosen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

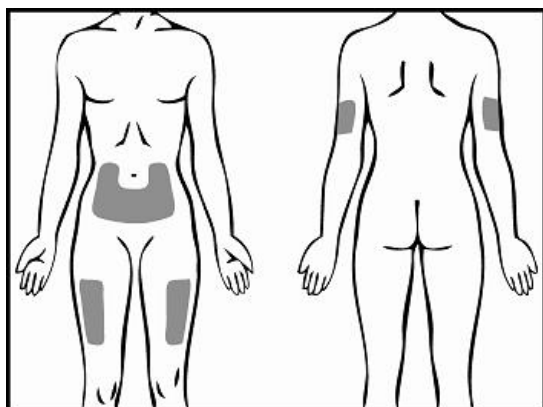


4. Kontrollér, at væsken i den fyldte injektionssprøjte er klar og farveløs til svagt gul og ikke indeholder partikler. Hvis det er tilfældet, må den fyldte injektionssprøjte ikke bruges. Kontakt din sygeplejerske, læge eller apoteket.
5. Hold den fyldte injektionssprøjtes rør fast med den ene hånd og træk kanylehætten lige af. Sørg for ikke at røre kanylen, og for at kanylen ikke kommer i berøring med nogen anden overflade.

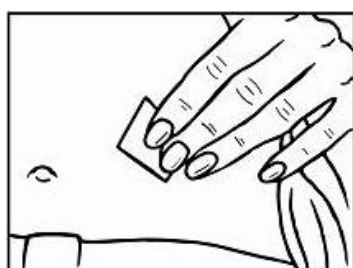


Trin 2: Valg og forberedelse af injektionssted

1. De tre anbefalede injektionssteder for Relistor omfatter: (1) lårene, (2) maven og (3) overarmene (hvis du giver injektionen på en anden person).



2. Det anbefales at vælge et nyt sted for hver ny injektion. Undgå gentagne injektioner på præcis det samme sted som tidligere. Injicér ikke på steder, hvor huden er øm, forslået, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.
3. Rens injektionsstedet med en spritserviet og lad det tørre. Rør ikke dette område igen før injektionen.



Trin 3: Injektion af Relistor i fyldt injektionssprøjte

1. Hold sprøjten i den ene hånd som en blyant. Med den anden hånd klemmes forsigtigt sammen om det rensede hudområde og holdes fast.



2. Pres kanylens fulde længde ind i huden i en lille vinkel på 45 grader med en hurtig, kort bevægelse.



3. Slip huden, når kanylen er inde i huden, og pres langsomt stemplet helt ned, indtil den fyldte injektionssprøjte er tom.



4. Træk kanylen hurtigt ud af huden, idet den holdes i den samme vinkel, som da den blev ført ind. Tag tommelfingeren væk fra stemplet, så beskyttelseshætten kan dække kanylen. Der kan forekomme en mindre blødning på injektionsstedet.



5. Pres et stykke vat eller gaze over injektionsstedet. Gnid ikke på injektionsstedet. Sæt eventuelt et hæfteplaster på injektionsstedet.



Trin 4: Bortskaffelse af udstyr

Sprøjten må **ALDRIG** genbruges. Sæt **ALDRIG** hætten på kanylen igen. Bortskaf sprøjten som anvist af din læge, sygeplejerske eller apoteket.

Læg den brugte sprøjte i en punkterfri beholder, der kan lukkes. Du kan bruge en kanyleboks (som f.eks. en gul beholder til biologisk risikomateriale). Spørg din læge, sygeplejerske eller apoteket om korrekt bortskaffelse af beholderen. Der kan være lokale regler om bortskaffelse af brugte kanyler og sprøjter.