

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.
En ml injektionsvätska innehåller 20 mg metylnaltrexonbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar lösning, färglös till svagt gul, väsentligen fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Relistor är indicerat för behandling av opioidframkallad förstoppning när effekten av laxermedel är otillräcklig hos vuxna patienter, i åldern 18 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med kronisk smärta (undantaget patienter med framskriden sjukdom i palliativ vård)

Den rekommenderade dosen av metylnaltrexonbromid är 12 mg (0,6 ml lösning) subkutant, efter behov, ges som minst fyra doser per vecka, upp till en gång dagligen (7 doser per vecka).

I dessa patienter bör behandlingen med vanliga laxermedel stoppas när behandling med Relistor inleds (se avsnitt 5.1).

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med avancerad sjukdom (i palliativ vård)

Den rekommenderade dosen av metylnaltrexonbromid är 8 mg (0,4 ml lösning) (för patienter som väger 38–61 kg) eller 12 mg (0,6 ml lösning) (för patienter som väger 62–114 kg).

Den vanliga behandlingsregimen är en engångsdos varannan dag. Dosererna kan också ges med längre intervall beroende på kliniskt behov.

Patienten kan erhålla två på varandra följande doser med 24 timmars mellanrum, men endast om inget svar (tarmtömning) på föregående dags dos erhållits.

Patienter med en vikt som ligger utanför intervallen ska ges en dos på 0,15 mg/kg. Injektionsvolymen för dessa patienter beräknas på följande sätt:

Dos (ml) = patientens vikt (kg) x 0,0075

Hos patienter i palliativ vård läggs Relistor till den vanliga behandlingen med laxermedel (se avsnitt 5.1).

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska dosen av metylnaltrexonbromid minskas från 12 mg till 8 mg (0,4 ml lösning) för patienter som väger 62 till 114 kg. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion med en vikt som ligger utanför intervallet 62 till 114 kg (se avsnitt 5.2) behöver dosen mg/kg minska med 50%. Dessa patienter bör använda Relistor injektionsflaskor och inte den förfyllda sprutan. Det finns inga tillgängliga uppgifter från patienter med nedsatt njurfunktion i slutstadiet som erhåller dialys. Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med svagt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Det finns inga tillgängliga uppgifter från patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för metylnaltrexonbromid för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

RELISTOR ges som en subkutan injektion.

Injektionsstället bör varieras. Injicera inte i områden där huden är öm, har blåmärke, är röd eller hård. Undvik områden med ärr eller hudbristningar.

De tre områden på kroppen som rekommenderas för injicering av RELISTOR är lären, buken och överarmarna.

RELISTOR kan injiceras utan hänsyn till födointag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av risk för gastrointestinal perforation är användning av metylnaltrexonbromid kontraindicerad hos patienter med känd eller misstänkt mekanisk mag-tarmobstruktion, hos patienter med ökad risk för återkommande obstruktion eller hos patienter med akuta kirurgiska buktillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Svårighetsgrad och förvärrade symptom

Patienter bör rådas till att omedelbart rapportera svåra, ihållande och/eller förvärrade buksymptom.

Om svår eller ihållande diarré uppkommer under behandlingen ska patienten ges rådet att inte fortsätta behandlingen med metylnaltrexonbromid och att kontakta läkare.

Förstoppning som inte är relaterad till användning av opioider

Aktiviteten hos metylnaltrexonbromid har studerats hos patienter med förstoppning som framkallats av opioider. RELISTOR bör därför inte användas för behandling av patienter med förstoppning som inte är relaterad till användning av opioider.

Snabbt inträdande tarmtömning

Uppgifter från kliniska prövningar tyder på att behandling med metylnaltrexonbromid kan resultera i snabbt inträdande tarmtömning (i genomsnitt inom 30-60 minuter).

Behandlingstid

Opioidframkallad förstoppning i vuxna patienter med framskriden sjukdom

Behandling med metylnaltrexonbromid har inte studerats i kliniska prövningar av vuxna patienter med framskriden sjukdom under längre tid än 4 månader och bör därför endast ges under en begränsad tid (se avsnitt 5.1).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller med nedsatt njurfunktion i slutstadiet som kräver dialys (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala (GI) sjukdomar och perforation i mag-tarmkanalen

Metylnaltrexonbromid ska användas med försiktighet hos patienter med kända eller misstänkta skador i mag-tarmkanalen.

Användning av metylnaltrexonbromid hos patienter med kolostomi, peritonealkateter, akut divertikelsjukdom eller fekalom har inte studerats. RELISTOR bör därför endast ges med försiktighet till dessa patienter.

Fall av perforation i mag-tarmkanalen har rapporterats under perioden efter introduktion på marknaden efter användning av metylnaltrexonbromid hos patienter med tillstånd som kan förknippas med lokaliserad eller diffus försvagning av mag-tarmkanalsväggen (exempelvis sjukdomar med peptiska sår, pseudoobstruktion (Ogilvies syndrom), divertikulär sjukdom, infiltrativa gastrointestinala tumörsjukdomar eller peritoneala metastaser). Den totala risk-nyttaprofilen ska tas i beaktande när metylnaltrexonbromid används hos patienter med dessa tillstånd eller andra tillstånd som kan resultera i försvagningar av mag-tarmkanalsväggen (exempelvis Chrons sjukdom). Patienter ska övervakas avseende allvarlig, bestående eller förvärrad buksmärta, metylnaltrexonbromid ska sättas ut om dessa symtom uppkommer.

Opioida utsättningssymtom

Symtom som liknar de vid opioidabstinens, inkluderande hyperhidros, frossa, kräkningar, buksmärta, palpitationer och rodnad har förekommit hos patienter som behandlats med metylnaltrexonbromid. Patienter med en skada i blod-hjärnbarriären kan löpa ökad risk för opioida utsättningssymtom och/eller minskad smärtlindring. Detta ska beaktas när metylnaltrexonbromid förskrivs till sådana patienter.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (dvs. är näst intill natriumfritt).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylnaltrexonbromid påverkar inte farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer (CYP). Metylnaltrexonbromid metaboliseras minimalt av CYP-isoenzymer. *In vitro*-studier av metabolismen tyder på att metylnaltrexonbromid inte hämmar aktiviteten av CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4, medan det är en svag hämmare av metabolismen av en CYP2D6-substratmodell. I en klinisk studie av läkemedelsinteraktion hos friska

vuxna män påverkade en subkutan dos på 0,3 mg/kg metylnaltrexonbromid inte signifikant metabolismen hos dextrometorfan, ett CYP2D6-substrat.

Potentialen för transportproteinet OCT (Organic Cation Transporter)-transportör-relaterad interaktion mellan metylnaltrexonbromid och en OCT-hämmare studerades hos 18 friska personer genom att jämföra de farmakokinetiska profilerna för en engångsdos av metylnaltrexonbromid före och efter flera 400 mg-doser av cimetidin. Njurclearance för metylnaltrexonbromid reducerades efter upprepad tillförsel av cimetidin (från 31 l/timme till 18 l/timme). Detta resulterade dock i en liten reduktion av totalt clearance (från 107 l/timme till 95 l/timme). Följaktligen iaktogs ingen betydelsefull förändring av AUC för metylnaltrexonbromid förutom C_{max} -nivån före och efter upprepad tillförsel av cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga uppgifter om användning av metylnaltrexonbromid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Metylnaltrexonbromid skall endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om metylnaltrexonbromid utsöndras i human bröstmjölk. Djurstudier har visat att metylnaltrexonbromid utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandling med metylnaltrexonbromid ska fattas mot bakgrund av fördelen för barnet med amning och fördelen för kvinnan med metylnaltrexonbromid-behandlingen.

Fertilitet

Subkutana injektioner av Relistor vid 150 mg/kg/dag minskade fertiliteten hos råttor. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) påverkade inte fertilitet eller allmän reproduktionsförmåga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylnaltrexonbromid har mindre effekt på förmågan att köra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma och detta kan ha effekt på körförmåga och användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos alla patienter som utsatts för metylnaltrexonbromid under alla faser av placebokontrollerade studier var buksmärta, illamående, diarré och flatulens. I allmänhet var dessa biverkningar lindriga eller måttliga.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna kategoriseras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: Yrsel

Vanliga: Symptom liknande de vid opioidabstinens (såsom frossa, tremor, rinorré, piloerektion, blodvallning, hjärtklappning, hyperhidros, kräkningar, buksmärta)

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: Perforation i mag-tarmkanalen (se avsnitt 4.4)

Vanliga: kräkningar

Mycket vanliga: Buksmärta, illamående, diarré, flatulens

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Reaktionen vid injektionsstället (t.ex. sveda, brännande känsla, smärta, rodnad, ödem)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I en studie på friska frivilliga sågs ortostatisk hypotension i samband med en dos på 0,64 mg/kg som tillfördes som en intravenös bolusdos.

I händelse av en överdos ska tecken och symtom på ortostatisk hypotension övervakas och rapporteras till läkare. Lämplig behandling bör sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Laxermedel, Perifer opioidreceptorantagonist, ATC-kod A06AH01

Verkningsmekanism

Metylnaltrexonbromid är en selektiv opioidantagonist som binder vid mu-receptorn. *In vitro*-studier har visat att metylnaltrexonbromid är en mu-opioidreceptorantagonist (inhibitionskonstant $[K_i] = 28 \text{ nM}$) med 8-faldigt lägre affinitet för kappaopioidreceptorer ($K_i = 230 \text{ nM}$) och mycket reducerad affinitet för deltaopioidreceptorer.

Som en kvartär amin har metylnaltrexonbromid begränsad förmåga att passera blod-hjärnbarriären. Detta gör att metylnaltrexon fungerar som en perifert verkande mu-opioidantagonist i vävnader som till exempel magtarmkanalen utan att påverka opioidmedierade smärtstillande effekter på centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med kronisk icke-cancerrelaterad smärta
Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid vid behandling av opioidframkallad förstoppning hos patienter med kronisk icke-cancerrelaterad smärta har påvisats i en randomiserad, dubbelblind,

placebokontrollerad studie (Studie 3356). I den här studien var medianåldern 49 år (intervall 23-83), 60 % var kvinnor. Hos majoriteten av patienterna var ryggsmärtor primär diagnos.

Studie 3356 jämförde behandlingsregimer omfattande 4 veckor med metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen och metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag med placebo. Det 4 veckor långa dubbelblinda intervallet följdes av en 8 veckor lång öppen period då metylnaltrexonbromid användes enligt behov, men inte oftare än en gång dagligen. Totalt 460 patienter (metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen, n=150, metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag, n=148, placebo, n=162), behandlades under den dubbelblinda fasen. Patienterna hade en bakgrund av kronisk icke-cancerrelaterad smärta och tog opioider med stabila doser av minst 50 mg morfinekvivalenter oralt varje dag. Patienterna hade opioidinducerad förstoppning (<3 tarmtömningar per vecka under screeningperioden). Patienterna måste avbryta alla tidigare behandlingar med laxermedel.

Första co-primär endpoint var andelen av patienter som hade tarmtömningar utan behov av ytterligare åtgärd (*rescue free bowel movements (RFBMs)*) inom fyra timmar efter administrering av den första dosen, och den andra procentandelen av aktiva injektioner som resulterade i en RFBM inom 4 timmar under den dubbelblinda fasen. En RFBM definierades som en tarmtömning som skedde utan användning av laxermedel under de föregående 24 timmarna.

Andelen patienter som hade en RFBM inom 4 timmar från den första dosen var 34,2% i den kombinerade metylnaltrexonbromidgruppen, jämfört med 9,9% i placebogruppen ($p < 0,001$). Medelprocentandelen av metylnaltrexonbromid som resulterade i en RFBM inom 4 timmar var 28,9% och 30,2% för grupperna som fick en dos om dagen respektive varannan dag, jämfört med 9,4% och 9,3% respektive för den motsvarande placebobehandlingen ($p < 0,001$).

Viktigaste sekundära endpoint för justerad genomsnittlig förändring från baslinjen i RFBM per vecka var 3,1 i gruppen som behandlades med metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen, 2,1 i gruppen som behandlades med metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag, och 1,5 i gruppen som fick placebo under den 4 veckor långa dubbelblinda perioden. Skillnaden mellan metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen och placebo var 1,6 RFBM i veckan, vilket är statistiskt signifikant ($p < 0,001$) och kliniskt betydelsefullt.

En annan sekundär endpoint utvärderade andelen patienter med ≥ 3 RFBM per vecka under den 4 veckor långa dubbelblinda fasen. Detta uppnåddes hos 59% av patienterna i gruppen som fick metylnaltrexon 12 mg dagligen ($p < 0,001$ jämfört med placebo), hos 61% av dem som fick det varannan dag ($p < 0,001$ jämfört med placebo), och 38% av placebobehandlade patienter. En kompletterande analys utvärderade andelen patienter som uppnådde ≥ 3 kompletta RFBM per vecka, och en ökning med ≥ 1 kompletta RFBM per vecka under minst 3 av de 4 behandlingsveckorna. Detta uppnåddes hos 28,7% av patienterna i gruppen som fick metylnaltrexon 12 mg dagligen ($p < 0,001$ jämfört med placebo), hos 14,9% av dem som fick det varannan dag ($p = 0,012$ jämfört med placebo), och hos 6,2% av placebobehandlade patienter.

Det fanns inga tecken på att kön påverkade säkerhet eller effekt. Effekten av etniskt ursprung kunde inte analyseras eftersom studiepopulationen övervägande bestod av kaukasier (90%). Daglig mediandos opioider varierade inte betydande från baslinjen, vare sig hos metylnaltrexonbromid-behandlade patienter eller placebobehandlade patienter.

Det fanns inga kliniskt relevanta förändringar från baslinjen i smärtupplevelse hos vare sig metylnaltrexonbromid- eller placebobehandlade patienter.

Användningen av metylnaltrexonbromid för behandling av opioidframkallad förstoppning över 48 veckor har inte utvärderats i kliniska studier.

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med framskriden sjukdom

Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid vid behandling av opioidframkallad förstoppning hos patienter som erhåller palliativ behandling har påvisats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. I dessa studier var medianåldern 68 år (intervall 21–100), 51 % var kvinnor. I båda studierna hade patienterna framskriden terminal sjukdom och begränsad förväntad överlevnadstid, och majoriteten hade som primär diagnos obotlig cancer. Övriga primära diagnoser var avancerad COPD/emfysem, hjärt-kärlsjukdom/hjärtsvikt, Alzheimers sjukdom/demens, HIV/AIDS eller andra långt framskridna sjukdomar. Före screening hade patienterna opioidframkallad förstoppning definierat som antingen <3 tarmtömningar under föregående vecka eller ingen tarmtömning på >2 dagar.

Studie 301 jämförde en enstaka, dubbelblind, subkutan dos av metylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg eller metylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg kontra placebo. Den dubbelblinda dosen följdes av en öppen 4 veckors doseringsperiod då metylnaltrexonbromid kunde användas efter behov men inte oftare än 1 dos under en 24-timmarsperiod. Under båda studieperioderna upprätthöll patienterna sin vanliga laxeringsregim. Totalt 154 patienter (metylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg, n=47, metylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg, n=55, placebo, n=52) behandlades under den dubbelblinda perioden. Primär endpoint var andelen patienter med laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar från den dubbelblinda dosen studieläkemedel. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade en signifikant högre frekvens laxering inom 4 timmar från den dubbelblinda dosen (62 % för 0,15 mg/kg och 58 % för 0,3 mg/kg) än de placebobehandlade patienterna (14 %); $p < 0,0001$ för varje dos kontra placebo.

Studie 302 jämförde dubbelblinda, subkutana doser av metylnaltrexonbromid som gavs varannan dag i 2 veckor jämfört med placebo. Den första veckan (dag 1, 3, 5, 7) erhöll patienterna antingen 0,15 mg/kg metylnaltrexonbromid eller placebo. Den andra veckan kunde en patients tilldelade dos ökas till 0,30 mg/kg om patienten hade 2 eller färre laxeringar utan behov av ytterligare åtgärd fram till dag 8. Patientens tilldelade dos kunde när som helst minskas baserat på tolerabilitet. Resultat från 133 (62 metylnaltrexonbromid, 71 placebo) patienter analyserades. Det fanns 2 primära endpoints: andelen patienter med en laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar från den första dosen studieläkemedel och andelen patienter med en laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar efter minst 2 av de första 4 doserna studieläkemedel. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade en högre frekvens av laxering inom 4 timmar från den första dosen (48 %) än placebobehandlade patienter (16 %); $p < 0,0001$. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade också signifikant högre frekvens laxering inom 4 timmar efter minst 2 av de första 4 doserna (52 %) än placebobehandlade patienter (9 %); $p < 0,0001$. Avföringens konsistens förbättrades inte på något betydande sätt hos patienter som hade mjuk avföring före behandling.

Det fanns inget tecken i någon av studierna som tydde på att ålder eller kön hade särskiljande effekter på säkerhet eller effekt. Effekten på etniskt ursprung kunde inte analyseras eftersom studiepopulationen övervägande bestod av kaukasier (88 %).

Effektens varaktighet påvisades i studie 302, där frekvensen av laxering var konsekvent från dos 1 till och med dos 7 under loppet av den dubbelblinda 2-veckorsperioden.

Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid påvisades också vid öppen behandling som administrerades från dag 2 till och med vecka 4 i studie 301 samt i två öppna förlängningsstudier (301EXT och 302EXT) i vilka metylnaltrexonbromid gavs vid behov i upp till 4 månader (endast 8 patienter hittills). Totalt 136, 21 och 82 patienter erhöll minst en öppen dos i studierna 301, 301EXT respektive 302EXT. RELISTOR gavs var 3,2 dag (median doseringsintervall, med ett intervall på 1-39 dagar).

Frekvensen av laxering bibehölls under hela förlängningsstudien för de patienter som fortsatte behandlingen.

Det fanns inget signifikant samband mellan opioid dos vid inklusion och laxeringseffekt hos patienter som behandlades med metylnaltrexonbromid i dessa studier. Dessutom varierade inte den dagliga

mediandosen av opioider på något betydande sätt från inklusion vare sig hos metylnaltrexonbromid-behandlade patienter eller hos placebobehandlade patienter. Det fanns inga kliniskt relevanta ändringar i smärtupplevelse från inklusion vare sig hos patienter som behandlades med metylnaltrexonbromid eller placebo.

Effekt på hjärtrepolarisation

I en dubbelblind, randomiserad, EKG-studie i parallella grupper av enstaka subkutana doser metylnaltrexonbromid (0,15; 0,30 och 0,50 mg/kg) hos 207 friska frivilliga upptäcktes inga tecken på QT/QTc-förlängning eller något bevis för någon effekt på sekundära EKG-parametrar eller vågformsmorfologi jämfört med placebo och en positiv kontroll (peroralt tillfört 400 mg moxifloxacin).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Metylnaltrexonbromid absorberas snabbt med maxkoncentrationer (C_{max}) omkring 0,5 timmar efter subkutan administrering. C_{max} och arean under kurvan för plasmakoncentration-tid (AUC) ökar proportionellt med ökning av dosen från 0,15 mg/kg till 0,5 mg/kg. Absolut biotillgänglighet av en 0,30 mg/kg subkutan dos jämfört med en 0,30 mg/kg intravenös dos är 82 %.

Distribution

Metylnaltrexonbromid distribueras i måttlig grad till vävnader. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) är ca. 1,1 l/kg. Metylnaltrexonbromid är minimalt bundet till humana plasmaproteiner (11,0 % till 15,3 %) vid bestämning med jämviktsdialys.

Biotransformering

Metylnaltrexonbromid metaboliseras i måttlig omfattning hos människa baserat på mängden metylnaltrexonbromid metaboliter som återvinns från utsöndrade restprodukter. Omvandling till metyl-6-naltrexolisomerer och metylnaltrexonsulfat tycks vara den huvudsakliga metabolismvägen. Var och en av isomererna av metyl-6-naltrexol har något mindre antagonistisk effekt än huvudsubstansen och en liten förekomst i plasma på ca. 8 % av läkemedelsrelaterat material. Metylnaltrexonsulfat är en inaktiv metabolit och återfinns i plasma på en nivå av ca. 25 % av läkemedelsrelaterat material. N-demetylering av metylnaltrexonbromid så att naltrexon bildas är inte signifikant och uppgår till 0,06 % av den tillförda dosen.

Elimination

Metylnaltrexonbromid elimineras primärt som den oförändrade aktiva substansen. Ungefär halva dosen utsöndras i urinen och något mindre i faeces. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är ca 8 timmar.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Effekten av lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion på den systemiska exponeringen för metylnaltrexonbromid har studerats hos 8 personer vardera med Child-Pugh klass A och B i jämförelse med friska personer. Resultaten visade ingen betydelsefull effekt av nedsatt leverfunktion på AUC eller C_{max} för metylnaltrexonbromid. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för metylnaltrexonbromid har inte studerats.

Njurpatienter

I en studie på frivilliga med varierande grad av nedsatt njurfunktion vilka erhöll en engångsdos på 0,30 mg/kg metylnaltrexonbromid hade nedsatt njurfunktion en markant effekt på njurarnas utsöndring av metylnaltrexonbromid. Renalt clearance av metylnaltrexonbromid minskade med ökande grad av njurfunktionsnedsättning. Gravt nedsatt njurfunktion minskade njurclearance av metylnaltrexonbromid 8- till 9-faldigt. Detta resulterade dock endast i en 2-faldig ökning av total exponering (AUC) av metylnaltrexonbromid. C_{max} ändrades inte signifikant. Inga studier har utförts på patienter med njurinsufficiens i slutstadiet som kräver dialys.

Pediatrika population

Inga studier har utförts på barn och ungdomar (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter

I en studie som jämförde farmakokinetiska profiler för enstaka och upprepade doser av intravenöst metylnaltrexonbromid vid en dos på 24 mg mellan friska, unga (18 till 45 års ålder n=10) och äldre (65 års ålder och äldre n=10) personer, befanns effekten av ålder på exponering för metylnaltrexonbromid vara av mindre betydelse. Genomsnittlig C_{max} vid steady-state och AUC för de äldre personerna var 545 ng/ml och 412 ng·h/ml, ca 8,1 % respektive 20 % högre än för unga personer. Därför rekommenderas inte någon dosjustering baserat på ålder.

Kön

Inga betydelsefulla könsskillnader har iakttagits.

Vikt

En integrerad analys av farmakokinetiska uppgifter från friska studiedeltagare tydde på att den dosjusterade exponeringen för metylnaltrexonbromid i mg/kg ökade med ökande kroppsvikt. Den genomsnittliga metylnaltrexonbromid exponeringen vid 0,15 mg/kg över ett viktintervall på 38 till 114 kg var 179 (intervall=139–240) ng·h/ml. Denna exponering för dosen på 0,15 mg/kg kan erhållas med en dosjustering baserad på viktintervall med användning av en dos på 8 mg för kroppsvikt från 38 kg till under 62 kg och en dos på 12 mg för kroppsvikt från 62 kg till 114 kg. Detta ger en genomsnittlig exponering på 187 (intervall=148–220) ng·h/ml. Dessutom visade analysen att en dos på 8 mg för kroppsvikt 38 till mindre än 62 kg och en dos på 12 mg för kroppsvikt 62 till 114 kg motsvarar genomsnittliga doser på 0,16 (intervall= 0,21–0,13) mg/kg respektive 0,16 (intervall=0,19–0,11) mg/kg baserat på kroppsviktsfördelningen hos de patienter som deltog i studie 301 och 302.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och carcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekter på hjärta iaktogs i några gångse studier på hundar (förlängning av aktionspotential i Purkinjefibrer eller förlängning av QTc-intervall). Mekanismen för denna effekt är inte känd, men den humana kaliumjonkanalen i hjärtat (hERG) tycks inte vara involverad.

Subkutana injektioner av RELISTOR på 150 mg/kg/dag minskade fertiliteten hos råttor. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) påverkade inte fertilitet eller allmän reproduktionsförmåga.

Det fanns inget bevis för teratogenicitet hos råttor eller kaniner. Subkutana injektioner av RELISTOR vid 150/100 mg/kg/dag till råttor minskade avkommans vikt. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) hade ingen effekt på förlossningsarbete, förlossning eller avkommans överlevnad och tillväxt.

Metylnaltrexonbromid utsöndras via mjölken hos digivande råttor.

Studier har utförts på juvenila råttor och hundar. Juvenila råttor var mer känsliga för metylantrexonrelaterad toxicitet än vuxna råttor efter intravenös injektion av metylnaltrexonbromid. Biverkningar i

form av konvulsioner och ansträngningsdyspné inträffade hos juvenila råttor vid intravenös administrering av metylnaltrexonbromid i 13 veckor vid doserna (≥ 3 mg/kg/dag) och exponeringen (5,4 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg), vilket var lägre än den dos som orsakade liknande toxicitet hos vuxna råttor (20 mg/kg/dag). Inga biverkningar inträffade hos juvenila råttor som fick dosen 1 mg/kg/dag eller hos vuxna råttor som fick 5 mg/kg/dag (1,6 gånger respektive 7,8 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna människor vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg).

Liknande metylnaltrexon-relaterad toxicitet observerades hos både juvenila och vuxna hundar efter intravenös injektion av metylnaltrexonbromid i 13 veckor. Kliniska fynd som tydde på CNS-toxicitet och förlängning av QTc-intervall observerades hos vuxna och juvenila hundar vid doseringen 20 mg/kg/dag. Inga biverkningar inträffade hos varken juvenila eller vuxna hundar vid doseringen på 5 mg/kg/dag (44 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna människor vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumkalciumedetat
Glycinhydroklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Efter uppdragning av lösning i injektionsspruta:

Injektionslösningen bör användas inom 24 timmar på grund av ljuskänslighet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar av detta läkemedel i spruta, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska, typ I flintglas, för engångsbruk, grå butylgummipropp och aluminiumförsegling med flipoff-lock.

Varje injektionsflaska innehåller 0,6 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska
2 injektionsflaskor med 2 sterila 1 ml-injektionssprutor med kanyl som förs in i sprutan efter användandet och 4 spritkompresser; eller
7 injektionsflaskor med 7 sterila 1 ml-injektionssprutor med kanyl som förs in i sprutan efter användandet och 14 spritkompresser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2 juli 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 27 maj 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relistor 8 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta à 0,4 ml innehåller 8 mg metylnaltrexonbromid.

En ml injektionsvätska innehåller 20 mg metylnaltrexonbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar lösning, färglös till svagt gul, väsentligen fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Relistor är indicerat för behandling av opioidframkallad förstoppning när effekten av laxermedel är otillräcklig hos vuxna patienter, i åldern 18 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med kronisk smärta (undantaget patienter med framskriden sjukdom i palliativ vård)

Den rekommenderade dosen av metylnaltrexonbromid är 12 mg (0,6 ml lösning) subkutant, efter behov, ges som minst fyra doser per vecka, upp till en gång dagligen (7 doser per vecka).

I dessa patienter bör behandlingen med vanliga laxermedel stoppas när behandling med Relistor inleds (se avsnitt 5.1).

Den 8 mg förfylld sprutan Relistor ska endast användas för att behandla dessa patienter där befintliga medicinska tillstånd kräver att dosen sänks till 8 mg (0,4 ml lösning), se Särskilda populationer.

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med avancerad sjukdom (i palliativ vård)

Den rekommenderade dosen av metylnaltrexonbromid är 8 mg (0,4 ml lösning) (för patienter som väger 38–61 kg) eller 12 mg (0,6 ml lösning) (för patienter som väger 62–114 kg).

Den vanliga behandlingsregimen är en engångsdos varannan dag. Doserna kan också ges med längre intervall beroende på kliniskt behov.

Patienten kan erhålla två på varandra följande doser med 24 timmars mellanrum, men endast om inget svar (tarmtömning) på föregående dags dos erhållits.

Patienter som väger mindre än 38 kg eller mer än 114 kg bör använda Relistor injektionsflaskor eftersom man inte kan få ut exakt den rekommenderade dosen i mg/kg med den förfyllda sprutan.

Hos patienter i palliativ vård läggs Relistor till den vanliga behandlingen med laxermedel (se avsnitt 5.1).

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska dosen av metylnaltrexonbromid minskas från 12 mg till 8 mg (0,4 ml lösning) för patienter som väger 62 till 114 kg. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion med en vikt som ligger utanför intervallet 62 till 114 kg (se avsnitt 5.2) behöver dosen mg/kg minska med 50 %. Dessa patienter bör använda Relistor injektionsflaskor och inte den förfyllda sprutan. Det finns inga tillgängliga uppgifter från patienter med terminal njursvikt som erhåller dialys. Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med svagt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Det finns inga tillgängliga uppgifter från patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för metylnaltrexonbromid för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

RELISTOR ges som en subkutan injection.

Injektionsstället bör varieras. Injicera inte i områden där huden är öm, har blåmärke, är röd eller hård. Undvik områden med ärr eller hudbristningar.

De tre områden på kroppen som rekommenderas för injicering av RELISTOR är låren, buken och överarmarna.

RELISTOR kan injiceras utan hänsyn till födointag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av risk för gastrointestinal perforation är användning av metylnaltrexonbromid kontraindicerad hos patienter med känd eller misstänkt mekanisk mag-tarmobstruktion, hos patienter med ökad risk för återkommande obstruktion eller hos patienter med akuta kirurgiska buktillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Svårighetsgrad och förvärrade symptom

Patienter bör rådas till att omedelbart rapportera svåra, ihållande och/eller förvärrade buksymptom.

Om svår eller ihållande diarré uppkommer under behandlingen ska patienten ges rådet att inte fortsätta behandlingen med metylnaltrexonbromid och att kontakta läkare.

Aktiviteten hos metylnaltrexonbromid har studerats hos patienter med förstoppning som framkallats av opioider. RELISTOR bör därför inte användas för behandling av patienter med förstoppning som inte är relaterad till användning av opioider.

Snabbt inträdande tarmtömning

Uppgifter från kliniska prövningar tyder på att behandling med metylnaltrexonbromid kan resultera i snabbt inträdande tarmtömning (i genomsnitt inom 30-60 minuter).

Behandlingstid

Opioidframkallad förstoppning i vuxna patienter med framskriden sjukdom

Behandling med metylnaltrexonbromid har inte studerats i kliniska prövningar av vuxna patienter med framskriden sjukdom under längre tid än 4 månader och bör därför endast ges under en begränsad tid (se avsnitt 5.1).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller med nedsatt njurfunktion i slutstadiet som kräver dialys (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala (GI) sjukdomar och perforation i mag-tarmkanalen

Metylnaltrexonbromid ska användas med försiktighet hos patienter med kända eller misstänkta skador i mag-tarmkanalen.

Användning av metylnaltrexonbromid hos patienter med kolostomi, peritonealkateter, akut divertikelsjukdom eller fekalom har inte studerats. RELISTOR bör därför endast ges med försiktighet till dessa patienter.

Fall av perforation i mag-tarmkanalen har rapporterats under perioden efter introduktion på marknaden efter användning av metylnaltrexonbromid hos patienter med tillstånd som kan förknippas med lokaliserad eller diffus försvagning av mag-tarmkanalsväggen (exempelvis sjukdomar med peptiska sår, pseudoobstruktion (Ogilvies syndrom), divertikulär sjukdom, infiltrativa gastrointestinala tumörsjukdomar eller peritoneala metastaser). Den totala risk-nyttaprofilen ska tas i beaktande när metylnaltrexonbromid används hos patienter med dessa tillstånd eller andra tillstånd som kan resultera i försvagningar av mag-tarmkanalsväggen (exempelvis Chrons sjukdom). Patienter ska övervakas avseende allvarlig, bestående eller förvärrad buksmärta, metylnaltrexonbromid ska sättas ut om dessa symtom uppkommer.

Opiodia utsättningssymtom

Symtom som liknar de vid opioidabstinens, inkluderande hyperhidros, frossa, kräkningar, buksmärta, palpitationer och rodnad har förekommit hos patienter som behandlats med metylnaltrexonbromid. Patienter med en skada i blod-hjärnbarriären kan löpa ökad risk för opioida utsättningssymtom och/eller minskad smärtlindring. Detta ska beaktas när metylnaltrexonbromid förskrivs till sådana patienter.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (dvs. är näst intill natriumfritt).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylnaltrexonbromid påverkar inte farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzym (CYP). Metylnaltrexonbromid metaboliseras minimalt av CYP-isoenzym. *In vitro*-studier av metabolismen tyder på att metylnaltrexonbromid inte hämmar aktiviteten av CYP1A2,

CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4, medan det är en svag hämmare av metabolismen av en CYP2D6-substratmodell. I en klinisk studie av läkemedelsinteraktion hos friska vuxna män påverkade en subkutan dos på 0,3 mg/kg metylnaltrexonbromid inte signifikant metabolismen hos dextrometorfan, ett CYP2D6-substrat.

Potentialen för transportproteinet OCT (Organic Cation Transporter)-transportör-relaterad interaktion mellan metylnaltrexonbromid och en OCT-hämmare studerades hos 18 friska personer genom att jämföra de farmakokinetiska profilerna för en engångsdos av metylnaltrexonbromid före och efter flera 400 mg-doser av cimetidin. Njurclearance för metylnaltrexonbromid reducerades efter upprepad tillförsel av cimetidin (från 31 l/timme till 18 l/timme). Detta resulterade dock i en liten reduktion av totalt clearance (från 107 l/timme till 95 l/timme). Följaktligen iaktogs ingen betydelsefull förändring av AUC för metylnaltrexonbromid förutom C_{max} -nivån före och efter upprepad tillförsel av cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga uppgifter om användning av metylnaltrexonbromid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Metylnaltrexonbromid skall endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om metylnaltrexonbromid utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat att metylnaltrexonbromid utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandling med metylnaltrexonbromid ska fattas mot bakgrund av fördelen för barnet med amning och fördelen för kvinnan med metylnaltrexonbromid -behandlingen.

Fertilitet

Subkutana injektioner av Relistor vid 150 mg/kg/dag minskade fertiliteten hos råttor. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) påverkade inte fertilitet eller allmän reproduktionsförmåga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylnaltrexonbromid har mindre effekt på förmågan att köra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma och detta kan ha effekt på körförmåga och användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos alla patienter som utsatts för metylnaltrexonbromid under alla faser av placebokontrollerade studier var buksmärta, illamående, diarré och flatulens. I allmänhet var dessa biverkningar lindriga eller måttliga.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna kategoriseras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: Yrsel

Vanliga: Symptom liknande de vid opioidabstinens (såsom frossa, tremor, rinorré, piloerektion, blodvallning, hjärtklappning, hyperhidros, kräkningar, buksmärta)

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: Perforation i mag-tarmkanalen (se avsnitt 4.4)

Vanliga: kräkningar

Mycket vanliga: Buksmärta, illamående, diarré, flatulens

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Reaktionen vid injektionsstället (t.ex. sveda, brännande känsla, smärta, rodnad, ödem)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I en studie på friska frivilliga sågs ortostatisk hypotension i samband med en dos på 0,64 mg/kg som tillfördes som en intravenös bolusdos.

I händelse av en överdos ska tecken och symtom på ortostatisk hypotension övervakas och rapporteras till läkare. Lämplig behandling bör sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Laxermedel, Perifer opioidreceptorantagonist, ATC-kod A06AH01

Verkningsmekanism

Metylnaltrexonbromid är en selektiv opioidantagonist som binder vid μ -receptorn. *In vitro*-studier har visat att metylnaltrexonbromid är en μ -opioidreceptorantagonist (inhibitionskonstant $[K_i] = 28 \text{ nM}$) med 8-faldigt lägre affinitet för kappaopioidreceptorer ($K_i = 230 \text{ nM}$) och mycket reducerad affinitet för deltaopioidreceptorer.

Som en kvartär amin har metylnaltrexonbromid begränsad förmåga att passera blod-hjärnbarriären. Detta gör att metylnaltrexon fungerar som en perifert verkande μ -opioidantagonist i vävnader som till exempel magtarmkanalen utan att påverka opioidmedierade smärtstillande effekter på centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med kronisk icke-cancerrelaterad smärta (12 mg dos)

Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid vid behandling av opioidframkallad förstoppning hos patienter med kronisk icke-cancerrelaterad smärta har påvisats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (Studie 3356). I den här studien var medianåldern 49 år (intervall 23-83), 60 % var kvinnor. Hos majoriteten av patienterna var ryggsmärtor primär diagnos.

Studie 3356 jämförde behandlingsregimer omfattande 4 veckor med metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen och metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag med placebo. Det 4 veckor långa dubbelblinda intervallet följdes av en 8 veckor lång öppen period då metylnaltrexonbromid användes enligt behov, men inte oftare än en gång dagligen. Totalt 460 patienter (metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen, n=150, metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag, n=148, placebo, n=162), behandlades under den dubbelblinda fasen. Patienterna hade en bakgrund av kronisk icke-cancerrelaterad smärta och tog opioider med stabila doser av minst 50 mg morfinekvivalenter oralt varje dag. Patienterna hade opioidinducerad förstoppning (<3 tarmtömningar per vecka under screeningperioden). Patienterna måste avbryta alla tidigare behandlingar med laxermedel.

Första co-primär endpoint var andelen av patienter som hade tarmtömningar utan behov av ytterligare åtgärd (*rescue free bowel movements (RFBMs)*) inom fyra timmar efter administrering av den första dosen, och den andra procentandelen av aktiva injektioner som resulterade i en RFBM inom 4 timmar under den dubbelblinda fasen. En RFBM definierades som en tarmtömning som skedde utan användning av laxermedel under de föregående 24 timmarna.

Andelen patienter som hade en RFBM inom 4 timmar från den första dosen var 34,2% i den kombinerade metylnaltrexonbromidgruppen, jämfört med 9,9% i placebogruppen ($p < 0,001$). Medelprocentandelen av metylnaltrexonbromid som resulterade i en RFBM inom 4 timmar var 28,9% och 30,2% för grupperna som fick en dos om dagen respektive varannan dag, jämfört med 9,4% och 9,3% respektive för den motsvarande placebobehandlingen ($p < 0,001$).

Viktigaste sekundära endpoint för justerad genomsnittlig förändring från baslinjen i RFBM per vecka var 3,1 i gruppen som behandlades med metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen, 2,1 i gruppen som behandlades med metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag, och 1,5 i gruppen som fick placebo under den 4 veckor långa dubbelblinda perioden. Skillnaden mellan metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen och placebo var 1,6 RFBM i veckan, vilket är statistiskt signifikant ($p < 0,001$) och kliniskt betydelsefullt.

En annan sekundär endpoint utvärderade andelen patienter med ≥ 3 RFBM per vecka under den 4 veckor långa dubbelblinda fasen. Detta uppnåddes hos 59% av patienterna i gruppen som fick metylnaltrexon 12 mg dagligen ($p < 0,001$ jämfört med placebo), hos 61% av dem som fick det varannan dag ($p < 0,001$ jämfört med placebo), och 38% av placebobehandlade patienter. En kompletterande analys utvärderade andelen patienter som uppnådde ≥ 3 kompletta RFBM per vecka, och en ökning med ≥ 1 kompletta RFBM per vecka under minst 3 av de 4 behandlingsveckorna. Detta uppnåddes hos 28,7% av patienterna i gruppen som fick metylnaltrexon 12 mg dagligen ($p < 0,001$ jämfört med placebo), hos 14,9% av dem som fick det varannan dag ($p = 0,012$ jämfört med placebo), och hos 6,2% av placebobehandlade patienter.

Det fanns inga tecken på att kön påverkade säkerhet eller effekt. Effekten av etniskt ursprung kunde inte analyseras eftersom studiepopulationen övervägande bestod av kaukasier (90%). Daglig mediandos opioider varierade inte betydande från baslinjen, vare sig hos metylnaltrexonbromid-behandlade patienter eller placebobehandlade patienter.

Det fanns inga kliniskt relevanta förändringar från baslinjen i smärtupplevelse hos vare sig metylnaltrexonbromid- eller placebobehandlade patienter.

Användningen av metylnaltrexonbromid för behandling av opioidframkallad förstoppning över 48 veckor har inte utvärderats i kliniska studier.

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med framskriden sjukdom

Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid vid behandling av opioidframkallad förstoppning hos patienter som erhåller palliativ behandling har påvisats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. I dessa studier var medianåldern 68 år (intervall 21–100), 51 % var kvinnor. I båda studierna hade patienterna framskriden terminal sjukdom och begränsad förväntad överlevnadstid, och majoriteten hade som primär diagnos obotlig cancer. Övriga primära diagnoser var avancerad COPD/emfysem, hjärt-kärlsjukdom/hjärtsvikt, Alzheimers sjukdom/demens, HIV/AIDS eller andra långt framskridna sjukdomar. Före screening hade patienterna opioidframkallad förstoppning definierat som antingen <3 tarmtömningar under föregående vecka eller ingen tarmtömning på >2 dagar.

Studie 301 jämförde en enstaka, dubbelblind, subkutan dos av metylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg eller metylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg kontra placebo. Den dubbelblinda dosen följdes av en öppen 4-veckors doseringsperiod då metylnaltrexonbromid kunde användas efter behov men inte oftare än 1 dos under en 24-timmarsperiod. Under båda studieperioderna upprätthöll patienterna sin vanliga laxeringsregim. Totalt 154 patienter (metylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg, n=47, metylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg, n=55, placebo, n=52) behandlades under den dubbelblinda perioden. Primär endpoint var andelen patienter med laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar från den dubbelblinda dosen studieläkemedel. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade en signifikant högre frekvens laxering inom 4 timmar från den dubbelblinda dosen (62 % för 0,15 mg/kg och 58 % för 0,3 mg/kg) än de placebobehandlade patienterna (14 %); p<0,0001 för varje dos kontra placebo.

Studie 302 jämförde dubbelblinda, subkutana doser av metylnaltrexonbromid som gavs varannan dag i 2 veckor jämfört med placebo. Den första veckan (dag 1, 3, 5, 7) erhöll patienterna antingen 0,15 mg/kg metylnaltrexonbromid eller placebo. Den andra veckan kunde en patients tilldelade dos ökas till 0,30 mg/kg om patienten hade 2 eller färre laxeringar utan behov av ytterligare åtgärd fram till dag 8. Patientens tilldelade dos kunde när som helst minskas baserat på tolerabilitet. Resultat från 133 (62 metylnaltrexonbromid, 71 placebo) patienter analyserades. Det fanns 2 primära endpoints: andelen patienter med en laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar från den första dosen studieläkemedel och andelen patienter med en laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar efter minst 2 av de första 4 doserna studieläkemedel. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade en högre frekvens av laxering inom 4 timmar från den första dosen (48 %) än placebobehandlade patienter (16 %); p<0,0001. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade också signifikant högre frekvens laxering inom 4 timmar efter minst 2 av de första 4 doserna (52 %) än placebobehandlade patienter (9 %); p<0,0001. Avföringens konsistens förbättrades inte på något betydande sätt hos patienter som hade mjuk avföring före behandling.

Det fanns inget tecken i någon av studierna som tydde på att ålder eller kön hade särskiljande effekter på säkerhet eller effekt. Effekten på etniskt ursprung kunde inte analyseras eftersom studiepopulationen övervägande bestod av kaukasier (88 %).

Effektens varaktighet påvisades i studie 302, där frekvensen av laxering var konsekvent från dos 1 till och med dos 7 under loppet av den dubbelblinda 2-veckorsperioden.

Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid påvisades också vid öppen behandling som administrerades från dag 2 till och med vecka 4 i studie 301 samt i två öppna förlängningsstudier (301EXT och 302EXT) i vilka metylnaltrexonbromid gavs vid behov i upp till 4 månader (endast 8 patienter hittills). Totalt 136, 21 och 82 patienter erhöll minst en öppen dos i studierna 301, 301EXT respektive 302EXT. RELISTOR gavs var 3,2 dag (median doseringsintervall, med ett intervall på 1-39 dagar).

Frekvensen av laxering bibehölls under hela förlängningsstudien för de patienter som fortsatte behandlingen.

Det fanns inget signifikant samband mellan opioid dos vid inklusion och laxeringseffekt hos patienter som behandlades med metylnaltrexonbromid i dessa studier. Dessutom varierade inte den dagliga mediandosen av opioider på något betydande sätt från inklusion vare sig hos metylnaltrexonbromid-behandlade patienter eller hos placebobehandlade patienter. Det fanns inga kliniskt relevanta ändringar i smärtupplevelse från inklusion vare sig hos patienter som behandlades med metylnaltrexonbromid eller placebo.

Effekt på hjärtrepolarisation

I en dubbelblind, randomiserad, EKG-studie i parallella grupper av enstaka subkutana doser metylnaltrexonbromid (0,15; 0,30 och 0,50 mg/kg) hos 207 friska frivilliga upptäcktes inga tecken på QT/QTc-förlängning eller något bevis för någon effekt på sekundära EKG-parametrar eller vågformsmorfologi jämfört med placebo och en positiv kontroll (peroralt tillfört 400 mg moxifloxacin).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Metylnaltrexonbromid absorberas snabbt med maxkoncentrationer (C_{max}) omkring 0,5 timmar efter subkutan administrering. C_{max} och arean under kurvan för plasmakoncentration-tid (AUC) ökar proportionellt med ökning av dosen från 0,15 mg/kg till 0,5 mg/kg. Absolut biotillgänglighet av en 0,30 mg/kg subkutan dos jämfört med en 0,30 mg/kg intravenös dos är 82 %.

Distribution

Metylnaltrexonbromid distribueras i måttlig grad till vävnader. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) är ca. 1,1 l/kg. Metylnaltrexonbromid är minimalt bundet till humana plasmaproteiner (11,0 % till 15,3 %) vid bestämning med jämviktsdialys.

Biotransformering

Metylnaltrexonbromid metaboliseras i måttlig omfattning hos människa baserat på mängden metylnaltrexonbromid metaboliter som återvinns från utsöndrade restprodukter. Omvandling till metyl-6-naltrexolisomerer och metylnaltrexonsulfat tycks vara den huvudsakliga metabolismvägen. Var och en av isomererna av metyl-6-naltrexol har något mindre antagonistisk effekt än huvudsubstanten och en liten förekomst i plasma på ca. 8 % av läkemedelsrelaterat material. Metylnaltrexonsulfat är en inaktiv metabolit och återfinns i plasma på en nivå av ca. 25 % av läkemedelsrelaterat material. N-demetylering av metylnaltrexonbromid så att naltrexon bildas är inte signifikant och uppgår till 0,06 % av den tillförda dosen.

Elimination

Metylnaltrexonbromid elimineras primärt som den oförändrade aktiva substansen. Ungefär halva dosen utsöndras i urinen och något mindre i faeces. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är ca 8 timmar.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Effekten av lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion på den systemiska exponeringen för metylnaltrexonbromid har studerats hos 8 personer vardera med Child-Pugh klass A och B i jämförelse med friska personer. Resultaten visade ingen betydelsefull effekt av nedsatt leverfunktion på AUC eller C_{max} för metylnaltrexonbromid. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för metylnaltrexonbromid har inte studerats.

Njurpatienter

I en studie på frivilliga med varierande grad av nedsatt njurfunktion vilka erhöll en engångsdos på 0,30 mg/kg metylnaltrexonbromid hade nedsatt njurfunktion en markant effekt på njurarnas utsöndring av metylnaltrexonbromid. Renalt clearance av metylnaltrexonbromid minskade med ökande grad av njurfunktionsnedsättning. Grävt nedsatt njurfunktion minskade njureclearance av metylnaltrexonbromid 8- till 9-faldigt. Detta resulterade dock endast i en 2-faldig ökning av total exponering (AUC) av metylnaltrexonbromid. C_{max} ändrades inte signifikant. Inga studier har utförts på patienter med njurinsufficiens i slutstadiet som kräver dialys.

Pediatrika population

Inga studier har utförts på barn och ungdomar (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter

I en studie som jämförde farmakokinetiska profiler för enstaka och upprepade doser av intravenöst metylnaltrexonbromid vid en dos på 24 mg mellan friska, unga (18 till 45 års ålder n=10) och äldre (65 års ålder och äldre n=10) personer, befanns effekten av ålder på exponering för metylnaltrexonbromid vara av mindre betydelse. Genomsnittlig C_{max} vid steady-state och AUC för de äldre personerna var 545 ng/ml och 412 ng·h/ml, ca 8,1 % respektive 20 % högre än för unga personer. Därför rekommenderas inte någon dosjustering baserat på ålder.

Kön

Inga betydelsefulla könsskillnader har iakttagits.

Vikt

En integrerad analys av farmakokinetiska uppgifter från friska studiedeltagare tydde på att den dosjusterade exponeringen för metylnaltrexonbromid i mg/kg ökade med ökande kroppsvikt. Den genomsnittliga metylnaltrexonbromid exponeringen vid 0,15 mg/kg över ett viktintervall på 38 till 114 kg var 179 (intervall=139–240) ng·h/ml. Denna exponering för dosen på 0,15 mg/kg kan erhållas med en dosjustering baserad på viktintervall med användning av en dos på 8 mg för kroppsvikt från 38 kg till under 62 kg och en dos på 12 mg för kroppsvikt från 62 kg till 114 kg. Detta ger en genomsnittlig exponering på 187 (intervall=148–220) ng·h/ml. Dessutom visade analysen att en dos på 8 mg för kroppsvikt 38 till mindre än 62 kg och en dos på 12 mg för kroppsvikt 62 till 114 kg motsvarar genomsnittliga doser på 0,16 (intervall= 0,21–0,13) mg/kg respektive 0,16 (intervall=0,19–0,11) mg/kg baserat på kroppsviktsfördelningen hos de patienter som deltog i studie 301 och 302.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och carcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekter på hjärta iaktogs i några gångse studier på hundar (förlängning av aktionspotential i Purkinjefibrer eller förlängning av QTc-intervall). Mekanismen för denna effekt är inte känd, men den humana kaliumjonkanalen i hjärtat (hERG) tycks inte vara involverad.

Subkutana injektioner av RELISTOR på 150 mg/kg/dag minskade fertiliteten hos råttor. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) påverkade inte fertilitet eller allmän reproduktionsförmåga.

Det fanns inget bevis för teratogenicitet hos råttor eller kaniner. Subkutana injektioner av RELISTOR vid 150/100 mg/kg/dag till råttor minskade avkommans vikt. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) hade ingen effekt på förlossningsarbete, förlossning eller avkommans överlevnad och tillväxt.

Metylnaltrexonbromid utsöndras via mjölken hos digivande råttor.

Studier har utförts på juvenila råttor och hundar. Juvenila råttor var mer känsliga för metylantrexon-relaterad toxicitet än vuxna råttor efter intravenös injektion av metylnaltrexonbromid. Biverkningar i form av konvulsioner och ansträngningsdyspné inträffade hos juvenila råttor vid intravenös administrering av metylnaltrexonbromid i 13 veckor vid doserna (≥ 3 mg/kg/dag) och exponeringen (5,4 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg), vilket var lägre än den dos som orsakade liknande toxicitet hos vuxna råttor (20 mg/kg/dag). Inga biverkningar inträffade hos juvenila råttor som fick dosen 1 mg/kg/dag eller hos vuxna råttor som fick 5 mg/kg/dag (1,6 gånger respektive 7,8 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna människor vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg).

Liknande metylnaltrexon-relaterad toxicitet observerades hos både juvenila och vuxna hundar efter intravenös injektion av metylnaltrexonbromid i 13 veckor. Kliniska fynd som tydde på CNS-toxicitet och förlängning av QTc-intervall observerades hos vuxna och juvenila hundar vid doseringen 20 mg/kg/dag. Inga biverkningar inträffade hos varken juvenila eller vuxna hundar vid doseringen på 5 mg/kg/dag (44 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna människor vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumkalciumedetat
Glycinhydroklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förfylld spruta innehåller 0,4 ml injektionslösning.

Förfylld spruta av klart glas av typ I med nål av rostfritt stål, plastkolv och nålskydd av hård polypropen.

Förpackningsstorlekar som finns är 4, 7, 8 och 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2 juli 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 27 maj 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relistor 12 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.
En ml injektionsvätska innehåller 20 mg metylnaltrexonbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).
Klar lösning, färglös till svagt gul, väsentligen fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Relistor är indicerat för behandling av opioidframkallad förstoppning när effekten av laxermedel är otillräcklig hos vuxna patienter, i åldern 18 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med kronisk smärta (undantaget patienter med framskriden sjukdom i palliativ vård)

Den rekommenderade dosen av metylnaltrexonbromid är 12 mg (0,6 ml lösning) subkutant, efter behov, ges som minst fyra doser per vecka, upp till en gång dagligen (7 doser per vecka).

I dessa patienter bör behandlingen med vanliga laxermedel stoppas när behandling med Relistor inleds (se avsnitt 5.1).

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med avancerad sjukdom (i palliativ vård)

Den rekommenderade dosen av metylnaltrexonbromid är 8 mg (0,4 ml lösning) (för patienter som väger 38–61 kg) eller 12 mg (0,6 ml lösning) (för patienter som väger 62–114 kg).

Den vanliga behandlingsregimen är en engångsdos varannan dag. Dosererna kan också ges med längre intervall beroende på kliniskt behov.

Patienten kan erhålla två på varandra följande doser med 24 timmars mellanrum, men endast om inget svar (tarmtömning) på föregående dags dos erhållits.

Patienter som väger mindre än 38 kg eller mer än 114 kg bör använda Relistor injektionsflaskor eftersom man inte kan få ut exakt den rekommenderade dosen i mg/kg med den förfyllda sprutan.

Hos patienter i palliativ vård läggs Relistor till den vanliga behandlingen med laxermedel (se avsnitt 5.1).

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska dosen av metylnaltrexonbromid minskas från 12 mg till 8 mg (0,4 ml lösning) för patienter som väger 62 till 114 kg. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion med en vikt som ligger utanför intervallet 62 till 114 kg (se avsnitt 5.2) behöver dosen mg/kg minska med 50 %. Dessa patienter bör använda Relistor injektionsflaskor och inte den förfyllda sprutan. Det finns inga tillgängliga uppgifter från patienter med terminal njursvikt som erhåller dialys. Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med svagt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Det finns inga tillgängliga uppgifter från patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för metylnaltrexonbromid för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts . Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

RELISTOR ges som en subkutan injektion.

Injektionsstället bör varieras. Injicera inte i områden där huden är öm, har blåmärke, är röd eller hård. Undvik områden med ärr eller hudbristningar.

De tre områden på kroppen som rekommenderas för injicering av RELISTOR är låren, buken och överarmarna.

RELISTOR kan injiceras utan hänsyn till födointag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av risk för gastrointestinal perforation är användning av metylnaltrexonbromid är kontraindicerad hos patienter med känd eller misstänkt mekanisk mag-tarmobstruktion, hos patienter med ökad risk för återkommande obstruktion eller hos patienter med akuta kirurgiska buktillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Svårighetsgrad och förvärrade symptom

Patienter bör rådask till att omedelbart rapportera svåra, ihållande och/eller förvärrade buksymptom.

Om svår eller ihållande diarré uppkommer under behandlingen ska patienten ges rådet att inte fortsätta behandlingen med metylnaltrexonbromid och att kontakta läkare.

Förstoppning som inte är relaterad till användning av opioider

Aktiviteten hos metylnaltrexonbromid har studerats hos patienter med förstoppning som framkallats av opioider. RELISTOR bör därför inte användas för behandling av patienter med förstoppning som inte är relaterad till användning av opioider.

Snabbt inträdande tarmtömning

Uppgifter från kliniska prövningar tyder på att behandling med metylnaltrexonbromid kan resultera i snabbt inträdande tarmtömning (i genomsnitt inom 30-60 minuter).

Behandlingstid

Opioidframkallad förstoppning i vuxna patienter med framskriden sjukdom

Behandling med metylnaltrexonbromid har inte studerats i kliniska prövningar av vuxna patienter med framskriden sjukdom under längre tid än 4 månader och bör därför endast ges under en begränsad tid (se avsnitt 5.1).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Metylnaltrexonbromid rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller med nedsatt njurfunktion i slutstadiet som kräver dialys (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala (GI) sjukdomar och perforation i mag-tarmkanalen

Metylnaltrexonbromid ska användas med försiktighet hos patienter med kända eller misstänkta skador i mag-tarmkanalen.

Användning av metylnaltrexonbromid hos patienter med kolostomi, peritonealkateter, akut divertikelsjukdom eller fekalom har inte studerats. RELISTOR bör därför endast ges med försiktighet till dessa patienter.

Fall av perforation i mag-tarmkanalen har rapporterats under perioden efter introduktion på marknaden efter användning av metylnaltrexonbromid hos patienter med tillstånd som kan förknippas med lokaliserad eller diffus försvagning av mag-tarmkanalsväggen (exempelvis sjukdomar med peptiska sår, pseudoobstruktion (Ogilvies syndrom), divertikulär sjukdom, infiltrativa gastrointestinala tumörsjukdomar eller peritoneala metastaser). Den totala risknyttaprofilen ska tas i beaktande när metylnaltrexonbromid används hos patienter med dessa tillstånd eller andra tillstånd som kan resultera i försvagningar av mag-tarmkanalsväggen (exempelvis Chrons sjukdom). Patienter ska övervakas avseende allvarlig, bestående eller förvärrad buksmärta, metylnaltrexonbromid ska sättas ut om dessa symtom uppkommer.

Opioida utsättningssymtom

Symtom som liknar de vid opioidabstinens, inkluderande hyperhidros, frossa, kräkningar, buksmärta, palpitationer och rodnad har förekommit hos patienter som behandlats med metylnaltrexonbromid. Patienter med en skada i blod-hjärnbarriären kan löpa ökad risk för opioida utsättningssymtom och/eller minskad smärtlindring. Detta ska beaktas när metylnaltrexonbromid förskrivs till sådana patienter.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (dvs. är näst intill natriumfritt).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylnaltrexonbromid påverkar inte farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer (CYP). Metylnaltrexonbromid metaboliseras minimalt av CYP-isoenzymer. *In vitro*-studier av metabolismen tyder på att metylnaltrexonbromid inte hämmar aktiviteten av CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4, medan det är en svag hämmare av metabolismen av en CYP2D6-substratmodell. I en klinisk studie av läkemedelsinteraktion hos friska

vuxna män påverkade en subkutan dos på 0,3 mg/kg metylnaltrexonbromid inte signifikant metabolismen hos dextrometorfan, ett CYP2D6-substrat.

Potentialen för transportproteinet OCT (Organic Cation Transporter)-transportör-relaterad interaktion mellan metylnaltrexonbromid och en OCT-hämmare studerades hos 18 friska personer genom att jämföra de farmakokinetiska profilerna för en engångsdos av metylnaltrexonbromid före och efter flera 400 mg-doser av cimetidin. Njurclearance för metylnaltrexonbromid reducerades efter upprepad tillförsel av cimetidin (från 31 l/timme till 18 l/timme). Detta resulterade dock i en liten reduktion av totalt clearance (från 107 l/timme till 95 l/timme). Följaktligen iaktogs ingen betydelsefull förändring av AUC för metylnaltrexonbromid förutom C_{max} -nivån före och efter upprepad tillförsel av cimetidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga uppgifter om användning av metylnaltrexonbromid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Metylnaltrexonbromid skall endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om metylnaltrexonbromid utsöndras i human bröstmjölks. Djurstudier har visat att metylnaltrexonbromid utsöndras i bröstmjölks. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandling med metylnaltrexonbromid ska fattas mot bakgrund av fördelen för barnet med amning och fördelen för kvinnan med metylnaltrexonbromid -behandlingen.

Fertilitet

Subkutana injektioner av Relistor vid 150 mg/kg/dag minskade fertiliteten hos råttor. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) påverkade inte fertilitet eller allmän reproduktionsförmåga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylnaltrexonbromid har mindre effekt på förmågan att köra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma och detta kan ha effekt på körförmåga och användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos alla patienter som utsatts för metylnaltrexonbromid under alla faser av placebokontrollerade studier var buksmärta, illamående, diarré och flatulens. I allmänhet var dessa biverkningar lindriga eller måttliga.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna kategoriseras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: Yrsel

Vanliga: Symptom liknande de vid opioidabstinens (såsom frossa, tremor, rinorré, piloerektion, blodvallning, hjärtklappning, hyperhidros, kräkningar, buksmärta)

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: Perforation i mag-tarmkanalen (se avsnitt 4.4)

Vanliga: kräkningar

Mycket vanliga: Buksmärta, illamående, diarré, flatulens

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Reaktionen vid injektionsstället (t.ex. sveda, brännande känsla, smärta, rodnad, ödem)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I en studie på friska frivilliga sågs ortostatisk hypotension i samband med en dos på 0,64 mg/kg som tillfördes som en intravenös bolusdos.

I händelse av en överdos ska tecken och symtom på ortostatisk hypotension övervakas och rapporteras till läkare. Lämplig behandling bör sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Laxermedel, Perifer opioidreceptorantagonist, ATC-kod A06AH01

Verkningsmekanism

Metylnaltrexonbromid är en selektiv opioidantagonist som binder vid μ -receptorn. *In vitro*-studier har visat att metylnaltrexonbromid är en μ -opioidreceptorantagonist (inhibitionskonstant $[K_i] = 28$ nM) med 8-faldigt lägre affinitet för kappaopioidreceptorer ($K_i = 230$ nM) och mycket reducerad affinitet för deltaopioidreceptorer.

Som en kvartär amin har metylnaltrexonbromid begränsad förmåga att passera blod-hjärnbarriären. Detta gör att metylnaltrexon fungerar som en perifert verkande μ -opioidantagonist i vävnader som till exempel magtarmkanalen utan att påverka opioidmedierade smärtstillande effekter på centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med kronisk icke-cancerrelaterad smärta
Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid vid behandling av opioidframkallad förstoppning hos patienter med kronisk icke-cancerrelaterad smärta har påvisats i en randomiserad, dubbelblind,

placebokontrollerad studie (Studie 3356). I den här studien var medianåldern 49 år (intervall 23-83), 60 % var kvinnor. Hos majoriteten av patienterna var ryggsmärtor primär diagnos.

Studie 3356 jämförde behandlingsregimer omfattande 4 veckor med metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen och metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag med placebo. Det 4 veckor långa dubbelblinda intervallet följdes av en 8 veckor lång öppen period då metylnaltrexonbromid användes enligt behov, men inte oftare än en gång dagligen. Totalt 460 patienter (metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen, n=150, metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag, n=148, placebo, n=162), behandlades under den dubbelblinda fasen. Patienterna hade en bakgrund av kronisk icke-cancerrelaterad smärta och tog opioider med stabila doser av minst 50 mg morfinekvivalenter oralt varje dag. Patienterna hade opioidinducerad förstoppning (<3 tarmtömningar per vecka under screeningperioden). Patienterna måste avbryta alla tidigare behandlingar med laxermedel.

Första co-primär endpoint var andelen av patienter som hade tarmtömningar utan behov av ytterligare åtgärd (*rescue free bowel movements (RFBMs)*) inom fyra timmar efter administrering av den första dosen, och den andra procentandelen av aktiva injektioner som resulterade i en RFBM inom 4 timmar under den dubbelblinda fasen. En RFBM definierades som en tarmtömning som skedde utan användning av laxermedel under de föregående 24 timmarna.

Andelen patienter som hade en RFBM inom 4 timmar från den första dosen var 34,2% i den kombinerade metylnaltrexonbromidgruppen, jämfört med 9,9% i placebogruppen ($p < 0,001$). Medelprocentandelen av metylnaltrexonbromid som resulterade i en RFBM inom 4 timmar var 28,9% och 30,2% för grupperna som fick en dos om dagen respektive varannan dag, jämfört med 9,4% och 9,3% respektive för den motsvarande placebobehandlingen ($p < 0,001$).

Viktigaste sekundära endpoint för justerad genomsnittlig förändring från baslinjen i RFBM per vecka var 3,1 i gruppen som behandlades med metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen, 2,1 i gruppen som behandlades med metylnaltrexonbromid 12 mg varannan dag, och 1,5 i gruppen som fick placebo under den 4 veckor långa dubbelblinda perioden. Skillnaden mellan metylnaltrexonbromid 12 mg en gång dagligen och placebo var 1,6 RFBM i veckan, vilket är statistiskt signifikant ($p < 0,001$) och kliniskt betydelsefullt.

En annan sekundär endpoint utvärderade andelen patienter med ≥ 3 RFBM per vecka under den 4 veckor långa dubbelblinda fasen. Detta uppnåddes hos 59% av patienterna i gruppen som fick metylnaltrexon 12 mg dagligen ($p < 0,001$ jämfört med placebo), hos 61% av dem som fick det varannan dag ($p < 0,001$ jämfört med placebo), och 38% av placebobehandlade patienter. En kompletterande analys utvärderade andelen patienter som uppnådde ≥ 3 kompletta RFBM per vecka, och en ökning med ≥ 1 kompletta RFBM per vecka under minst 3 av de 4 behandlingsveckorna. Detta uppnåddes hos 28,7% av patienterna i gruppen som fick metylnaltrexon 12 mg dagligen ($p < 0,001$ jämfört med placebo), hos 14,9% av dem som fick det varannan dag ($p = 0,012$ jämfört med placebo), och hos 6,2% av placebobehandlade patienter.

Det fanns inga tecken på att kön påverkade säkerhet eller effekt. Effekten av etniskt ursprung kunde inte analyseras eftersom studiepopulationen övervägande bestod av kaukasier (90%). Daglig mediandos opioider varierade inte betydande från baslinjen, vare sig hos metylnaltrexonbromid-behandlade patienter eller placebobehandlade patienter.

Det fanns inga kliniskt relevanta förändringar från baslinjen i smärtupplevelse hos vare sig metylnaltrexonbromid- eller placebobehandlade patienter.

Användningen av metylnaltrexonbromid för behandling av opioidframkallad förstoppning över 48 veckor har inte utvärderats i kliniska studier.

Opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med framskriden sjukdom

Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid vid behandling av opioidframkallad förstoppning hos patienter som erhåller palliativ behandling har påvisats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. I dessa studier var medianåldern 68 år (intervall 21–100), 51 % var kvinnor. I båda studierna hade patienterna framskriden terminal sjukdom och begränsad förväntad överlevnadstid, och majoriteten hade som primär diagnos obotlig cancer. Övriga primära diagnoser var avancerad COPD/emfysem, hjärt-kärlsjukdom/hjärtsvikt, Alzheimers sjukdom/demens, HIV/AIDS eller andra långt framskridna sjukdomar. Före screening hade patienterna opioidframkallad förstoppning definierat som antingen <3 tarmtömningar under föregående vecka eller ingen tarmtömning på >2 dagar.

Studie 301 jämförde en enstaka, dubbelblind, subkutan dos av metylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg eller metylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg kontra placebo. Den dubbelblinda dosen följdes av en öppen 4-veckors doseringsperiod då metylnaltrexonbromid kunde användas efter behov men inte oftare än 1 dos under en 24-timmarsperiod. Under båda studieperioderna upprätthöll patienterna sin vanliga laxeringsregim. Totalt 154 patienter (metylnaltrexonbromid 0,15 mg/kg, n=47, metylnaltrexonbromid 0,3 mg/kg, n=55, placebo, n=52) behandlades under den dubbelblinda perioden. Primär endpoint var andelen patienter med laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar från den dubbelblinda dosen studieläkemedel. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade en signifikant högre frekvens laxering inom 4 timmar från den dubbelblinda dosen (62 % för 0,15 mg/kg och 58 % för 0,3 mg/kg) än de placebobehandlade patienterna (14 %); $p < 0,0001$ för varje dos kontra placebo.

Studie 302 jämförde dubbelblinda, subkutana doser av metylnaltrexonbromid som gavs varannan dag i 2 veckor jämfört med placebo. Den första veckan (dag 1, 3, 5, 7) erhöll patienterna antingen 0,15 mg/kg metylnaltrexonbromid eller placebo. Den andra veckan kunde en patients tilldelade dos ökas till 0,30 mg/kg om patienten hade 2 eller färre laxeringar utan behov av ytterligare åtgärd fram till dag 8. Patientens tilldelade dos kunde när som helst minskas baserat på tolerabilitet. Resultat från 133 (62 metylnaltrexonbromid, 71 placebo) patienter analyserades. Det fanns 2 primära endpoints: andelen patienter med en laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar från den första dosen studieläkemedel och andelen patienter med en laxering utan behov av ytterligare åtgärd inom 4 timmar efter minst 2 av de första 4 doserna studieläkemedel. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade en högre frekvens av laxering inom 4 timmar från den första dosen (48 %) än placebobehandlade patienter (16 %); $p < 0,0001$. Metylnaltrexonbromid-behandlade patienter hade också signifikant högre frekvens laxering inom 4 timmar efter minst 2 av de första 4 doserna (52 %) än placebobehandlade patienter (9 %); $p < 0,0001$. Avföringens konsistens förbättrades inte på något betydande sätt hos patienter som hade mjuk avföring före behandling.

Det fanns inget tecken i någon av studierna som tydde på att ålder eller kön hade särskiljande effekter på säkerhet eller effekt. Effekten på etniskt ursprung kunde inte analyseras eftersom studiepopulationen övervägande bestod av kaukasier (88 %).

Effektens varaktighet påvisades i studie 302, där frekvensen av laxering var konsekvent från dos 1 till och med dos 7 under loppet av den dubbelblinda 2-veckorsperioden.

Effekt och säkerhet för metylnaltrexonbromid påvisades också vid öppen behandling som administrerades från dag 2 till och med vecka 4 i studie 301 samt i två öppna förlängningsstudier (301EXT och 302EXT) i vilka metylnaltrexonbromid gavs vid behov i upp till 4 månader (endast 8 patienter hittills). Totalt 136, 21 och 82 patienter erhöll minst en öppen dos i studierna 301, 301EXT respektive 302EXT. RELISTOR gavs var 3,2 dag (median doseringsintervall, med ett intervall på 1-39 dagar).

Frekvensen av laxering bibehölls under hela förlängningsstudien för de patienter som fortsatte behandlingen.

Det fanns inget signifikant samband mellan opioid dos vid inklusion och laxeringseffekt hos patienter som behandlades med metylnaltrexonbromid i dessa studier. Dessutom varierade inte den dagliga

mediandosen av opioider på något betydande sätt från inklusion vare sig hos metylnaltrexonbromid-behandlade patienter eller hos placebobehandlade patienter. Det fanns inga kliniskt relevanta ändringar i smärtupplevelse från inklusion vare sig hos patienter som behandlades med metylnaltrexonbromid eller placebo.

Effekt på hjärtrepolarisation

I en dubbelblind, randomiserad, EKG-studie i parallella grupper av enstaka subkutana doser metylnaltrexonbromid (0,15; 0,30 och 0,50 mg/kg) hos 207 friska frivilliga upptäcktes inga tecken på QT/QTc-förlängning eller något bevis för någon effekt på sekundära EKG-parametrar eller vågformsmorfologi jämfört med placebo och en positiv kontroll (peroralt tillfört 400 mg moxifloxacin).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Metylnaltrexonbromid absorberas snabbt med maxkoncentrationer (C_{max}) omkring 0,5 timmar efter subkutan administrering. C_{max} och arean under kurvan för plasmakoncentration-tid (AUC) ökar proportionellt med ökning av dosen från 0,15 mg/kg till 0,5 mg/kg. Absolut biotillgänglighet av en 0,30 mg/kg subkutan dos jämfört med en 0,30 mg/kg intravenös dos är 82 %.

Distribution

Metylnaltrexonbromid distribueras i måttlig grad till vävnader. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) är ca. 1,1 l/kg. Metylnaltrexonbromid är minimalt bundet till humana plasmaproteiner (11,0 % till 15,3 %) vid bestämning med jämviktsdialys.

Biotransformering

Metylnaltrexonbromid metaboliseras i måttlig omfattning hos människa baserat på mängden metylnaltrexonbromid metaboliter som återvinns från utsöndrade restprodukter. Omvandling till metyl-6-naltrexoliserer och metylnaltrexonsulfat tycks vara den huvudsakliga metabolismvägen. Var och en av isomererna av metyl-6-naltrexol har något mindre antagonistisk effekt än huvuds substansen och en liten förekomst i plasma på ca. 8 % av läkemedelsrelaterat material. Metylnaltrexonsulfat är en inaktiv metabolit och återfinns i plasma på en nivå av ca. 25 % av läkemedelsrelaterat material. N-demetylering av metylnaltrexonbromid så att naltrexon bildas är inte signifikant och uppgår till 0,06 % av den tillförda dosen.

Elimination

Metylnaltrexonbromid elimineras primärt som den oförändrade aktiva substansen. Ungefär halva dosen utsöndras i urinen och något mindre i faeces. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är ca 8 timmar.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Effekten av lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion på den systemiska exponeringen för metylnaltrexonbromid har studerats hos 8 personer vardera med Child-Pugh klass A och B i jämförelse med friska personer. Resultaten visade ingen betydelsefull effekt av nedsatt leverfunktion på AUC eller C_{max} för metylnaltrexonbromid. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för metylnaltrexonbromid har inte studerats.

Njurpatienter

I en studie på frivilliga med varierande grad av nedsatt njurfunktion vilka erhöll en engångsdos på 0,30 mg/kg metylnaltrexonbromid hade nedsatt njurfunktion en markant effekt på njurarnas utsöndring av metylnaltrexonbromid. Renalt clearance av metylnaltrexonbromid minskade med ökande grad av njurfunktionsnedsättning. Gravt nedsatt njurfunktion minskade njurclearance av metylnaltrexonbromid 8- till 9-faldigt. Detta resulterade dock endast i en 2-faldig ökning av total exponering (AUC) av metylnaltrexonbromid. C_{max} ändrades inte signifikant. Inga studier har utförts på patienter med njurinsufficiens i slutstadiet som kräver dialys.

Pediatrika population

Inga studier har utförts på barn och ungdomar (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter

I en studie som jämförde farmakokinetiska profiler för enstaka och upprepade doser av intravenöst metylnaltrexonbromid vid en dos på 24 mg mellan friska, unga (18 till 45 års ålder $n=10$) och äldre (65 års ålder och äldre $n=10$) personer, befanns effekten av ålder på exponering för metylnaltrexonbromid vara av mindre betydelse. Genomsnittlig C_{max} vid steady-state och AUC för de äldre personerna var 545 ng/ml och 412 ng·h/ml, ca 8,1 % respektive 20 % högre än för unga personer. Därför rekommenderas inte någon dosjustering baserat på ålder.

Kön

Inga betydelsefulla könsskillnader har iakttagits.

Vikt

En integrerad analys av farmakokinetiska uppgifter från friska studiedeltagare tydde på att den dosjusterade exponeringen för metylnaltrexonbromid i mg/kg ökade med ökande kroppsvikt. Den genomsnittliga metylnaltrexonbromid exponeringen vid 0,15 mg/kg över ett viktintervall på 38 till 114 kg var 179 (intervall=139–240) ng·h/ml. Denna exponering för dosen på 0,15 mg/kg kan erhållas med en dosjustering baserad på viktintervall med användning av en dos på 8 mg för kroppsvikt från 38 kg till under 62 kg och en dos på 12 mg för kroppsvikt från 62 kg till 114 kg. Detta ger en genomsnittlig exponering på 187 (intervall=148–220) ng·h/ml. Dessutom visade analysen att en dos på 8 mg för kroppsvikt 38 till mindre än 62 kg och en dos på 12 mg för kroppsvikt 62 till 114 kg motsvarar genomsnittliga doser på 0,16 (intervall= 0,21–0,13) mg/kg respektive 0,16 (intervall=0,19–0,11) mg/kg baserat på kroppsviktsfördelningen hos de patienter som deltog i studie 301 och 302.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och carcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekter på hjärta iaktogs i några gångse studier på hundar (förlängning av aktionspotential i Purkinjefibrer eller förlängning av QTc-intervall). Mekanismen för denna effekt är inte känd, men den humana kaliumjonkanalen i hjärtat (hERG) tycks inte vara involverad.

Subkutana injektioner av RELISTOR på 150 mg/kg/dag minskade fertiliteten hos råttor. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) påverkade inte fertilitet eller allmän reproduktionsförmåga.

Det fanns inget bevis för teratogenicitet hos råttor eller kaniner. Subkutana injektioner av RELISTOR vid 150/100 mg/kg/dag till råttor minskade avkommans vikt. Doser upp till 25 mg/kg/dag (18 gånger exponeringen [AUC] hos människa vid en subkutan dos på 0,3 mg/kg) hade ingen effekt på förlossningsarbete, förlossning eller avkommans överlevnad och tillväxt.

Metylnaltrexonbromid utsöndras via mjölken hos digivande råttor.

Studier har utförts på juvenila råttor och hundar. Juvenila råttor var mer känsliga för metylantrexonrelaterad toxicitet än vuxna råttor efter intravenös injektion av metylnaltrexonbromid. Biverkningar i

form av konvulsioner och ansträngningsdyspné inträffade hos juvenila råttor vid intravenös administrering av metylnaltrexonbromid i 13 veckor vid doserna (≥ 3 mg/kg/dag) och exponeringen (5,4 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg), vilket var lägre än den dos som orsakade liknande toxicitet hos vuxna råttor (20 mg/kg/dag). Inga biverkningar inträffade hos juvenila råttor som fick dosen 1 mg/kg/dag eller hos vuxna råttor som fick 5 mg/kg/dag (1,6 gånger respektive 7,8 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna människor vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg).

Liknande metylnaltrexon-relaterad toxicitet observerades hos både juvenila och vuxna hundar efter intravenös injektion av metylnaltrexonbromid i 13 veckor. Kliniska fynd som tydde på CNS-toxicitet och förlängning av QTc-intervall observerades hos vuxna och juvenila hundar vid doseringen 20 mg/kg/dag. Inga biverkningar inträffade hos varken juvenila eller vuxna hundar vid doseringen på 5 mg/kg/dag (44 gånger exponeringen {AUC} hos vuxna människor vid en subkutan dos på 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumkalciumedetat
Glycinhydroklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förfylld spruta innehåller 0,6 ml injektionslösning.

Förfylld spruta av klart glas av typ I med nål av rostfritt stål, plastkolv och nålskydd av hård polypropen.

Förpackningsstorlekar som finns är 4, 7, 8 och 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2 juli 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 27 maj 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad RMP bör insändas:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONGTEXT (INJEKTIONSFLASKA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.

En ml injektionsvätska innehåller 20 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska à 0,6 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONGTEXT (INJEKTIONSFLASKA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.

En ml injektionsvätska innehåller 20 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

2 injektionsflaskor à 0,6 ml

2 sterila 1 ml-injektionssprutor med kanyl som förs in i sprutan efter användandet

4 spritkompresser

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONGTEXT (INJEKTIONSFLASKA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.

En ml injektionsvätska innehåller 20 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

7 injektionsflaskor à 0,6 ml

7 sterila 1 ml-injektionssprutor med kanyl som förs in i sprutan efter användandet

14 spritkompresser

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGTEXT (FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Relistor 8 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta à 0,4 ml innehåller 8 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning,

4 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 8 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGTEXT (FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Relistor 8 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta à 0,4 ml innehåller 8 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

7 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 8 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGTEXT (FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Relistor 8 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta à 0,4 ml innehåller 8 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

8 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 8 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGTEXT (FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Relistor 8 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta à 0,4 ml innehåller 8 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

10 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 8 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGTEXT (FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Relistor 12 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 12 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONGTEXT (FÖRFYLLED SPRUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Relistor 12 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

7 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 12 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGTEXT (FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Relistor 12 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

8 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 12 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONGTEXT (FÖRFYLLED SPRUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Relistor 12 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

10 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/463/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RELISTOR 12 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKETTEXT FÖR BRICKLOCK (FÖRFYLLED SPRUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Relistor 12 mg Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bausch Health Ireland Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Subkutan användning (SC)

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

0,6 ml injektionsvätska (12 mg metylnaltrexonbromid)

Läs bipacksedeln före användning.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
TEXT TILL ETIKETT PÅ INJEKTIONSSPRUTA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Relistor 8 mg injektion

Metylnaltrexonbromid
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKETTEXT FÖR BRICKLOCK (FÖRFYLLED SPRUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relistor 8 mg Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Metylnaltrexonbromid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bausch Health Ireland Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Subkutan användning (SC)

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

0.4 ml injektionsvätska (8 mg metylnaltrexonbromid)

Läs bipacksedeln före användning.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
TEXT TILL ETIKETT PÅ INJEKTIONSSPRUTA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Relistor 12 mg Injektion

Metylnaltrexonbromid
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKETTEXT FÖR INNERKARTONG (INJEKTIONSFLASKA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning

Metylnaltrexonbromid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bausch Health Ireland Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Injektionsnålen dras tillbaka efter användning.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
TEXT TILL ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning

Metylnaltrexonbromid
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,6 ml injektionsvätska (12 mg metylnaltrexonbromid)

6. ÖVRIGT

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Relistor 12 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning Metylnaltrexonbromid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Relistor är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Relistor
3. Hur du använder Relistor
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Relistor ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Relistor är och vad det används för

Relistor innehåller en aktiv substans som heter metylnaltrexonbromid, och som verkar genom att blockera biverkningarna av opioida smärtstillande medel som påverkar tarmarna.

Relistor behandlar förstoppning som orsakas av läkemedel mot måttlig till svår smärta som kallas opioider (till exempel morfin, kodein). Det används hos patienter när effekten av andra läkemedel mot förstoppning, som kallas laxermedel, varit otillräcklig. Opioider förskrivs av läkare. Läkaren informerar om du ska sluta med eller fortsätta att ta dina vanliga laxermedel när du börjar använda det här läkemedlet.

Detta läkemedel ska endast användas av vuxna (18 år och äldre).

2. Vad du behöver veta innan du använder Relistor

Använd inte Relistor

- Om du är allergisk mot metylnaltrexonbromid eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du eller din läkare vet om att du har eller har haft ett hinder i tarmen (tarmobstruktion) eller om du är i behov av omedelbart kirurgiskt ingrepp i buken (som har diagnostiserats av din läkare).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Relistor

- Om du har svåra magsymptom som är ihållande eller förvärras, kontakta omedelbart din läkare eftersom dessa kan vara symptom på att ett hål håller på att bildas i tarmväggen (tarmperforation). Se avsnitt 4.
- Om du har Chrons sjukdom eller sår i mag-tarmkanalen

- Om du känner dig illamående, kräks, huttrar, svettas, har magsmärter och/eller känner att hjärtat slår snabbare kort efter att du tagit Relistor, tala med din läkare.
- Om du har svår lever- eller njursjukdom.
- Om du får svår eller ihållande diarré (upprepad vattinig avföring) så bör du avsluta behandlingen och omedelbart kontakta läkare.
- Det är viktigt att vara nära en toalett med hjälp om det behövs, eftersom tarmtömning kan inträffa inom 30 minuter efter injektion av läkemedlet.
- Tala om för din läkare om du upplever magsmärta som fortsätter, (känner dig) illamående eller kastar upp (kräkning) som är nytillkommen eller blir värre.
- Tala också om för din läkare om du har kolostomi, peritoneal kateter (en slang som går in i buken) eller lider av divertikelsjukdom (tarmfickor) eller fekalom, eftersom det här läkemedlet ska användas med försiktighet i sådana fall.
- Om du får behandling för att lindra smärta och lidande (palliativ vård) för din svåra sjukdom kommer detta läkemedel endast att användas under en begränsad tid, vanligtvis mindre än 4 månader.
- Det här läkemedlet bör inte användas för behandling av patienter med förstoppning som inte är relaterad till användning av opioider. Tala om för din läkare om du tidigare har lidit av förstoppning när du har använt opioider (mot smärta).

Barn och ungdomar

Ge inte det här läkemedlet till barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom potentiell risk och nytta inte är känd.

Andra läkemedel och Relistor

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkaren kan låta dig ta andra läkemedel, bland annat sådana som används mot förstoppning.

Graviditet och amning

Effekterna av metylnaltrexonbromid hos gravida kvinnor är inte kända. Din läkare kommer att avgöra om du kan använda Relistor om du är gravid.

Kvinnor som använder detta läkemedel ska inte amma eftersom det inte är känt om metylnaltrexonbromid går över i bröstmjölk hos människa.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel är en vanlig biverkning av det här läkemedlet. Detta kan ha effekt på din förmåga att köra och använda maskiner.

Relistor innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos dvs i princip ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Relistor

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen för patienter med långvarig smärta (förutom patienter som får palliativ vård vid svår sjukdom) är 12 mg metylnalrexonbromid (0,6 ml lösning) som ges som en injektion under huden vid behov, men minst 4 gånger per vecka och upp till en gång om dagen (7 gånger i veckan).

Rekommenderad dos för patienter som får palliativ vård vid svår sjukdom är 8 mg metylnalrexonbromid (0,4 ml lösning) för patienter som väger 38-61 kg eller 12 mg (0,6 ml lösning) för patienter som väger 62-114 kg. Dosen ges var 48 timme (varannan dag) som en injektion under huden.

Din läkare bedömer vilken dos du ska ha.

Detta läkemedel ges som en injektion under huden (som subkutan injektion) antingen i (1) låren, (2) buken (magen) eller (3) överarmen (ej vid självinjicering). (Se ANVISNINGAR FÖR ATT BEREDA OCH GE EN INJEKTION MED RELISTOR i slutet av denna bipacksedel.)

Du kan få en tarmtömning inom några minuter till ett par timmar efter injektionen. Du bör därför ha tillgång till toalett eller bäcken i närheten.

Om du använt för stor mängd av Relistor

Om du har använt mer av detta läkemedel än du borde (antingen genom att injicera för mycket vid ett tillfälle eller genom att använda mer än en injektion på 24 timmar) kan du känna dig yr när du reser dig upp, så kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart. Ta alltid ytterkartongen till medicinen med dig, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Relistor

Om du glömmet en dos, kontakta läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Relistor

Du bör kontakta läkare eller apotekspersonal om du vill sluta att använda det här läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Fall av att hål utvecklas i tarmväggen (gastrointestinal perforation) har rapporterats hos patienter som använder Relistor. Hur ofta detta sker är inte känt från de data som finns tillgängliga. Om du får mycket ont i magen, eller om värken inte försvinner, ska du sluta att ta detta läkemedel och omedelbart kontakta läkare.

Följande biverkningar är mycket vanliga och kan påverka mer än 1 av 10 personer. Om du får någon av dessa biverkningar, som är antingen svåra eller inte försvinner, bör du kontakta läkare:

- Buksmärta (magont)
- Illamående (känsla av illamående)
- Diarré (ofta förekommande vattnig avföring)

- Flatulens (väderspänningar)

Andra vanliga biverkningar som kan påverka upp till en av 10 personer är:

- Yrsel
- Symptom liknande de vid opioidabstinens (något av följande: du fryser, har frossa (hutttrar), rinnande näsa, svettas, håret på huden reser sig, rodnad, snabb hjärtrytm)
- Reaktionen vid injektionsstället (t.ex. sveda, brännande känsla, smärta, rodnad, ödem)
- Kräkningar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt till: det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Relistor ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd detta läkemedel endast om lösningen är klar, färglös till svagt gul och inte innehåller flagor eller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är metylnaltrexonbromid. Varje injektionsflaska à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid. En ml injektionsvätska innehåller 20 mg metylnaltrexonbromid.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Relistor är en injektionsvätska, lösning. Den är klar, färglös till svagt gul och innehåller inte flagor eller partiklar.

Varje injektionsflaska innehåller 0,6 ml injektionsvätska.

Förpackningar med mer än en injektionsflaska innehåller innerförpackningar bestående av: en injektionsflaska, en 1 ml-injektionsspruta med indragbar injektionsnål och två spritkompresser.

Följande förpackningsstorlekar finns:

En injektionsflaska

Förpackning innehållande 2 injektionsflaskor, 2 injektionssputor med indragbar nål och 4 spritkompresser (dvs 2 innerförpackningar).

Förpackning innehållande 7 injektionsflaskor, 7 injektionssputor med indragbar nål och 14 spritkompresser (dvs 7 innerförpackningar).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

PATIENTENS CHECKLISTA

Detta avsnitt innehåller viktiga frågor som du behöver svara på innan du använder Relistor och under behandlingen med Relistor.

Kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du svarar Nej på någon av följande frågor under behandlingen med läkemedlet.

1. Behandlas du med opioider (t.ex. morfin eller kodein) mot din sjukdom?
2. Har det gått 48 timmar eller längre sedan du senast hade tarmtömning?
3. Känner du till tekniken för självinjicering eller har du diskuterat detta med din läkare (eller sjuksköterska eller apotekspersonal)?
4. Kan du själv ta dig till toaletten eller har du en vårdgivare som tar hand om dig och som kan hjälpa till?
5. Har du telefonnumret till din sjuksköterska eller till lokala vårdcentralen?

ANVISNINGAR FÖR ATT FÖRBEREDA OCH GE EN INJEKTION MED RELISTOR

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker:

Inledning

Steg 1: Att göra i ordning för en injektion

Steg 2: Att förbereda injektionssprutan

Steg 3: Att välja och förbereda ett injektionsställe

Steg 4a: Att injicera Relistor med hjälp av en förpackning innehållande injektionsspruta med indragbar nål

Steg 4b: Att injicera Relistor med en injektionsspruta och injektionsnål av standardtyp

Steg 5: Destruktion av materialet

Inledning

Följande anvisningar förklarar hur Relistor injiceras. Läs anvisningarna noga och följ dem steg för steg. Du kommer att få instruktion av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal hur du ger dig själv en injektion. Försök inte utföra en injektion förrän du är säker på att du förstår hur du ska ge injektionen. Injektionslösningen ska inte blandas i samma spruta som något annat läkemedel.

Du kommer antingen att erhålla en förpackning innehållande en innerförpackning med allt som behövs för injektionen, eller endast en injektionsflaska. Om du endast erhåller injektionsflaskan, behöver du skaffa spritkompresser och en injektionsspruta.

Steg 1: Att göra i ordning för en injektion

1. Välj en plan, ren och väl upplyst arbetsyta där du kan lägga ut innehållet från din Relistor - kartong. Se till att du har avsatt ordentligt med tid för att ge injektionen.
2. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.



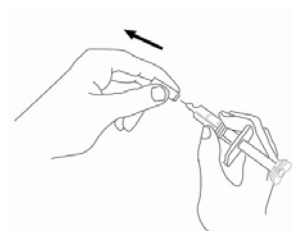
3. Ta fram de saker som du behöver för injektionen. Det är injektionsflaskan med Relistor, en 1 ml-injektionsspruta (med eller utan indragbar nål), 2 spritkompresser och en bomullstuss eller gasbinda.
4. Kontrollera att lösningen i injektionsflaskan är klar och färglös till svagt gul och inte innehåller flagor eller partiklar. Om den inte är det, får lösningen inte användas. Kontakta apotekspersonal, sjuksköterska eller läkare och be om hjälp.

Steg 2: Att förbereda injektionssprutan

1. Ta bort plastlocket från injektionsflaskan.



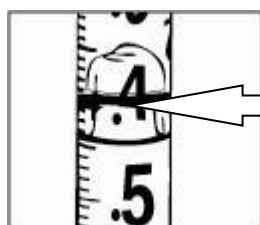
2. Torka av injektionsflaskans gummipropp med en spritkompress och placera injektionsflaskan på den plana arbetsytan. Var noga med att inte röra vid gummiproppen igen
3. Ta upp sprutan från arbetsytan. Håll i sprutans cylinder med ena handen och dra av nålskyddet rakt ut. Lägg tillbaka nålskyddet på arbetsytan. RÖR INTE nålen och låt den inte vidröra någon yta.



Dra försiktigt tillbaka sprutkolven tills den befinner sig antingen vid markeringen 0,4 ml motsvarande 8 mg Relistor eller 0,6 ml motsvarande 12 mg Relistor. Läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal har redan informerat dig om vilken dos som är förskrivet för dig och hur ofta du behöver ta den. För patienter som får behandling för att lindra smärta och lidande (palliativ vård) vid svår sjukdom anges de doser som vanligen används i tabellen nedan. Dosen ges normalt var 48 timme (varannan dag) som en injektion under huden.

<u>Patientens vikt i kg</u>	<u>Fyll sprutan till ml märket (dos)</u>
Mindre än 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0,4 ml (8 mg)
62-114 kg	0,6 ml (12 mg)
Mer än 114 kg	0,15 mg/kg

För patienter med långvarig smärta (förutom patienter som får palliativ vård vid svår sjukdom), fyll injektionssprutan till 0,6 ml-markeringen för 12 mg Relistor.



Dra försiktigt tillbaka kolven till korrekt nivå på sprutan (t.ex. 0,4 ml om du har förskrivits 8 mg)

4. För in nålen rakt igenom mitten på injektionsflaskans gummipropp. För inte in den i vinkel eftersom nålen kan böjas eller gå av. Håll injektionsflaskan på arbetsytan med den andra handen, så att flaskan inte glider iväg. Du känner ett lätt motstånd när nålen går igenom gummiproppen. Titta efter nålspetsen inuti injektionsflaskan.

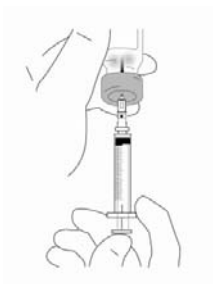


5. För att få ut luften ur sprutan, tryck ned kolven försiktigt så att luften injiceras i injektionsflaskan.

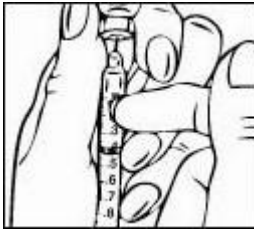


6. Om du använder den medföljande injektionssprutan med indragbar injektionsnål, **TRYCK INTE NED KOLVEN HELT OCH HÅLLET**. Se till att du slutar att trycka ned kolven när du känner motstånd. Om du trycker ned kolven helt och hållet hörs ett "klick" ljud. Det betyder att säkerhetsmekanismen har aktiverats och nålen kommer att dras in i sprutan. Om detta händer, kassera produkten och börja på nytt med en ny injektionsflaska och spruta.

Vänd injektionsflaskan upp-och-ned med nålen kvar i injektionsflaskan. Håll sprutan i ögonhöjd så att du kan se doseringsmarkeringarna. Kontrollera att nålens spets hela tiden befinner sig i injektionslösningen. Dra ner kolven långsamt tills den befinner sig vid markeringen för förskrivna dos, vanligen 0,4 ml eller 0,6 ml. Annan dos kan vara förskrivna av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Du kan se viss vätska eller bubblor inne i injektionsflaskan när sprutan är rätt fylld. Detta är normalt.

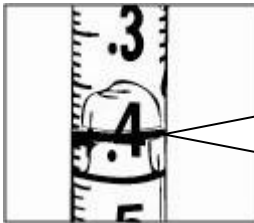


7. Med nålen fortfarande intryckt i den upp-och-nedvända injektionsflaskan, kontrollera om det finns luftbubblor i sprutan. Knacka försiktigt på sprutan så att eventuella luftbubblor stiger upp överst i sprutan. Se till att du fortfarande håller i injektionsflaskan och sprutan. Tryck långsamt upp kolven tills alla luftbubblor avlägsnats. Om du trycker tillbaka lösning i injektionsflaskan drar du försiktigt tillbaka kolven så att rätt mängd lösning dras tillbaka in i sprutan. På grund av sprutans säkerhetsutformning kan det finnas en liten luftbubbla som kan vara svår att få bort. Det finns ingen anledning att oroa sig över detta eftersom det inte kommer att påverka dosens exakthet eller utgöra någon hälsorisk.



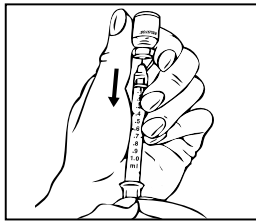
Knacka på den upp-och nedvända sprutan och pressa ut eventuella luftbubblor med kolven

8. Se alltid till att du har rätt dos i sprutan. Om du är osäker, kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.



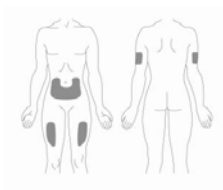
Se till att du har korrekt dos i sprutan (t.ex. 0,4 ml om du har förskrivits 8 mg)

9. Ta bort sprutan och nålen från injektionsflaskan. Låt nålen sitta kvar på sprutan. Rör inte nålen och låt nålen inte vidröra någon yta. När du har dragit upp läkemedlet i sprutan måste det användas inom 24 timmar, eftersom Relistor påverkas av ljus och kanske inte fungerar som det ska om det lämnas i sprutan längre än 24 timmar.



Steg 3: Att välja och förbereda ett injektionsställe

1. De tre områden på kroppen som rekommenderas för injicering av Relistor är: (1) låren, (2) buken (magen) eller (3) överarmen (endast om en annan person ger injektionen).



2. Man bör byta till ett nytt ställe varje gång en injektion ges. Undvik upprepade injektioner på exakt samma ställe som använts tidigare. Injicera inte i områden där huden är öm, har blåmärke, är röd eller hård. Undvik områden med ärr eller hudbristningar.
3. Förbered hudområdet där Relistor ska injiceras genom att torka av injektionsstället med en spritkompress. RÖR INTE DETTA OMRÅDE IGEN INNAN INJEKTIONEN GES. Låt injektionsstället lufttorka före injicering.



Steg 4a: Att injicera Relistor med hjälp av en förpackning innehållande injektionsspruta med indragbar nål

1. Håll den fyllda sprutan med nålen uppåt och kontrollera igen om det finns luftbubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knackar du försiktigt med fingret på sprutan tills luftbubblorna stiger upp överst i sprutan. Tryck långsamt upp kolven så att luftbubblorna tvingas ut ur sprutan.
2. Håll sprutan i ena handen som en penna. Använd den andra handen för att försiktigt klämma ihop det rengjorda hudområdet och håll fast det ordentligt.
3. Tryck in hela nålen lätt vinklad (45 grader) i huden med en snabb, kort rörelse.



4. Släpp huden när nålen har förts in, tryck långsamt in kolven så långt det går tills sprutan är tom och du hör ett klick.
5. När du hör ett klickljud innebär det att hela innehållet har injicerats. Nålen dras automatiskt tillbaka från huden och förses med nålskydd. Det kan uppstå en liten blödning vid injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller gasväv mot injektionsstället. Gnugga inte injektionsstället. Om det behövs kan du täcka injektionsstället med ett plåster.



Steg 4b: Att injicera Relistor med en injektionsspruta och injektionsnål av standardtyp

1. Håll den fyllda sprutan med nålen uppåt och kontrollera igen om det finns luftbubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knackar du försiktigt med fingret på sprutan tills luftbubblorna stiger upp överst i sprutan. Tryck långsamt upp kolven så att luftbubblorna tvingas ut ur sprutan.
2. Håll sprutan i ena handen som en penna. Använd den andra handen för att försiktigt klämma ihop det rengjorda hudområdet och håll fast det ordentligt.
3. Tryck in hela nålen lätt vinklad (45 grader) i huden med en snabb, kort rörelse.



4. Släpp huden när nålen har förts in och tryck långsamt in kolven så långt det går så att Relistor injiceras.
5. När sprutan är tom drar du snabbt ut nålen ur huden. Var noga med att hålla den i samma vinkel som den fördes in. Det kan uppstå en liten blödning vid injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller gasväv mot injektionsstället. Gnugga inte injektionsstället. Om det behövs kan du täcka injektionsstället med ett plåster.



Steg 5: Destruktion av materialet

Sprutan med indragbar nål eller sprutan och nål får ALDRIG återanvändas. Sätt ALDRIG tillbaka hättan på nålen. Kassera sprutan med den indragbara nålen eller nålen och sprutan i en förslutbar behållare för vassa föremål enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Bipacksedel: Information till användaren

Relistor 8 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta Relistor 12 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta Metylnaltrexonbromid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Relistor är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Relistor
3. Hur du använder Relistor
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Relistor ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Relistor är och vad det används för

Relistor innehåller en aktiv substans som heter metylnaltrexonbromid, och som verkar genom att blockera biverkningarna av opioida smärtstillande medel som påverkar tarmarna.

Relistor behandlar förstoppning som orsakas av läkemedel mot måttlig till svår smärta som kallas opioider (till exempel morfin, kodein). Det används hos patienter när effekten av andra läkemedel mot förstoppning, som kallas laxermedel, varit otillräcklig. Opioider förskrivs av läkare. Läkaren informerar om du ska sluta med eller fortsätta att ta dina vanliga laxermedel när du börjar använda det här läkemedlet.

Detta läkemedel ska endast användas av vuxna (18 år och äldre).

2. Vad du behöver veta innan du använder Relistor

Använd inte Relistor

- Om du är allergisk mot metylnaltrexonbromid eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du eller din läkare vet om att du har eller har haft ett hinder i tarmen (tarmobstruktion) eller om du är i behov av omedelbart kirurgiskt ingrepp i buken (som har diagnostiserats av din läkare).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Relistor

- Om du har svåra magsymptom som är ihållande eller förvärras, kontakta omedelbart din läkare eftersom dessa kan vara symptom på att ett hål håller på att bildas i tarmväggen (tarmperforation). Se avsnitt 4.
- Om du har Chrons sjukdom eller sår i mag-tarmkanalen

- Om du känner dig illamående, kräks, huttrar, svettas, har magsmärter och/eller känner att hjärtat slår snabbare kort efter att du tagit Relistor, tala med din läkare.
- Om du har svår lever- eller njursjukdom.
- Om du får svår eller ihållande diarré (upprepad vattinig avföring) så bör du avsluta behandlingen och omedelbart kontakta läkare.
- Det är viktigt att vara nära en toalett med hjälp om det behövs, eftersom tarmtömning kan inträffa inom 30 minuter efter injektion av läkemedlet.
- Tala om för din läkare om du upplever magsmärta som fortsätter, (känner dig) illamående eller kastar upp (kräkning) som är nytilkommen eller blir värre.
- Tala också om för din läkare om du har kolostomi, peritoneal kateter (en slang som går in i buken) eller lider av divertikelsjukdom (tarmfickor) eller fekalom, eftersom det här läkemedlet ska användas med försiktighet i sådana fall.
- Om du får behandling för att lindra smärta och lidande (palliativ vård) för din svåra sjukdom kommer detta läkemedel endast att användas under en begränsad tid, vanligtvis mindre än 4 månader.
- Det här läkemedlet bör inte användas för behandling av patienter med förstoppning som inte är relaterad till användning av opioider. Tala om för din läkare om du tidigare har lidit av förstoppning när du har använt opioider (mot smärta).

Barn och ungdomar

Ge inte det här läkemedlet till barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom potentiell risk och nytta inte är känd.

Andra läkemedel och Relistor

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkaren kan låta dig ta andra läkemedel, bland annat sådana som används mot förstoppning.

Graviditet och amning

Effekterna av metylnaltrexonbromid hos gravida kvinnor är inte kända. Din läkare kommer att avgöra om du kan använda Relistor om du är gravid.

Kvinnor som använder detta läkemedel ska inte amma eftersom det inte är känt om metylnaltrexonbromid går över i bröstmjölk hos människa.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel är en vanlig biverkning av det här läkemedlet. Detta kan ha effekt på din förmåga att köra och använda maskiner.

Relistor innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos dvs i princip ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Relistor

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen för patienter med långvarig smärta (förutom patienter som får palliativ vård vid svår sjukdom) är 12 mg metylnalrexonbromid (0,6 ml lösning) som ges som en injektion under huden vid behov, men minst 4 gånger per vecka och upp till en gång om dagen (7 gånger i veckan).

Den förfyllda sprutan med 8 mg används endast för att behandla dessa patienter om dosen behöver minskas på grund av något annat medicinskt problem.

Rekommenderad dos för patienter som får palliativ vård vid svår sjukdom är 8 mg metylnalrexonbromid (0,4 ml lösning) för patienter som väger 38-61 kg eller 12 mg (0,6 ml lösning) för patienter som väger 62-114 kg. Dosen ges var 48 timme (varannan dag) som en injektion under huden.

Din läkare bedömer vilken dos du ska ha.

Om du väger mindre än 38 kg eller mer än 114 kg bör du använda Relistor injektionsflaskor eftersom man inte kan få ut exakt den korrekta dosen med de förfyllda sprutorna.

Detta läkemedel ges som en injektion under huden (som subkutan injektion) antingen i (1) låren, (2) buken (magen) eller (3) överarmen (ej vid självinjicering). (Se ANVISNINGAR FÖR ATT BEREDA OCH GE EN INJEKTION MED RELISTOR i slutet av denna bipacksedel.)

Du kan få en tarmtömning inom några minuter till ett par timmar efter injektionen. Du bör därför ha tillgång till toalett eller bäcken i närheten.

Om du använt för stor mängd av Relistor

Om du har använt mer av detta läkemedel än du borde (antingen genom att injicera för mycket vid ett tillfälle eller genom att använda mer än en injektion på 24 timmar) kan du känna dig yr när du reser dig upp, så kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart. Ta alltid ytterkartongen till medicinen med dig, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Relistor

Om du glömmet en dos, kontakta läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Relistor

Du bör kontakta läkare eller apotekspersonal om du vill sluta att använda det här läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Fall av att hål utvecklas i tarmväggen (gastrointestinal perforation) har rapporterats hos patienter som använder Relistor. Hur ofta detta sker är inte känt från de data som finns tillgängliga. Om du får mycket ont i magen, eller om värken inte försvinner, ska du sluta att ta detta läkemedel och omedelbart kontakta läkare.

Följande biverkningar är mycket vanliga och kan påverka mer än 1 av 10 personer. Om du får någon av dessa biverkningar, som är antingen svåra eller inte försvinner, bör du kontakta läkare:

- Buksmärta (magont)

- Illamående (känsla av illamående)
- Diarré (ofta förekommande vattnig avföring)
- Flatulens (väderspänningar)

Andra vanliga biverkningar som kan påverka upp till en av 10 personer är:

- Yrsel
- Symptom liknande de vid opioidabstinens (något av följande: du fryser, har frossa (hutttrar), rinnande näsa, svettas, håret på huden reser sig, rodnad, snabb hjärtrytm)
- Reaktionen vid injektionsstället (t.ex. sveda, brännande känsla, smärta, rodnad, ödem)
- Kräkningar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt till: det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Relistor ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, bricklocket och etikett på sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd detta läkemedel endast om lösningen är klar, färglös till svagt gul och inte innehåller flagor eller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är metylnaltrexonbromid. Varje spruta à 0,4 ml innehåller 8 mg metylnaltrexonbromid. Varje spruta à 0,6 ml innehåller 12 mg metylnaltrexonbromid. En ml injektionsvätska innehåller 20 mg metylnaltrexonbromid.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumkalciumedetat, glycinhydroklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Relistor är en injektionsvätska, lösning. Den är klar, färglös till svagt gul och innehåller inte flager eller partiklar.

Följande förpackningsstorlekar finns:

Förpackning innehållande 4, 7, 8 eller 10 förfyllda sprutor med ett nålskydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

PATIENTENS CHECKLISTA

Detta avsnitt innehåller viktiga frågor som du behöver svara på innan du använder Relistor och under behandlingen med Relistor.

Kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du svarar Nej på någon av följande frågor under behandlingen med läkemedlet.

1. Behandlas du med opioider (t.ex. morfin eller kodein) mot din sjukdom?
2. Har det gått 48 timmar eller längre sedan du senast hade tarmtömning?
3. Känner du till tekniken för självinjicering eller har du diskuterat detta med din läkare (eller sjuksköterska eller apotekspersonal)?
4. Kan du själv ta dig till toaletten eller har du en vårdgivare som tar hand om dig och som kan hjälpa till?
5. Har du telefonnumret till din sjuksköterska eller till lokala vårdcentralen?

ANVISNINGAR FÖR ATT FÖRBEREDA OCH GE EN INJEKTION MED RELISTOR

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker:

Inledning

Steg 1: Att göra i ordning för en injektion

Steg 2: Att välja och förbereda ett injektionsställe

Steg 3: Att injicera Relistor med en förfylld spruta

Steg 4: Destruktion av materialet

Inledning

Följande anvisningar förklarar hur du förbereder och ger dig själv en injektion med Relistor förfylld spruta. Läs anvisningarna noga och följ dem steg för steg. Läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal visar dig teknikerna för hur du ger dig själv en injektion. Försök inte utföra en injektion förrän du är säker på att du förstår hur du förbereder och hur du ska ge injektionen.

Viktig information:

- **Använd inte Relistor förfyllda sprutan mer än en gång även om det finns läkemedel i sprutan.**
- **Kassera Relistor förfyllda sprutan efter användning (Steg 4).**
- **För att undvika skador orsakade av nålstick, återanvänd inte nålar.**

Ta fram de saker som du behöver för injektionen.

1. Relistor förfylld spruta
2. Spritkompresser
3. Bomullstuss eller gasbinda
4. Plåster

Steg 1: Att göra i ordning för en injektion

1. Välj en plan, ren och väl upplyst arbetsyta där du kan lägga ut innehållet från din Relistor - kartong. Se till att du har avsatt ordentligt med tid för att ge injektionen.
2. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.



3. Titta på den förfyllda sprutan. Kontrollera att den av läkaren förskrivna dosen överensstämmer med dosen angiven på den förfyllda sprutans etikett.

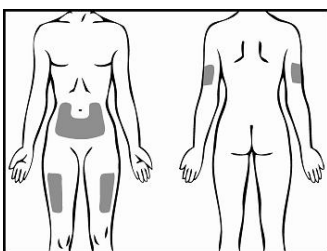


4. Kontrollera att lösningen i den förfyllda sprutan är klar och färglös till svagt gul och inte innehåller partiklar. Om den inte är det, använd inte den förfyllda sprutan och ta kontakt med din läkare eller apotekspersonal.
5. Håll stadigt i den förfyllda sprutans cylinder och dra av nålskyddet rakt ut. Rör inte nålen och låt den inte vidröra någon yta.

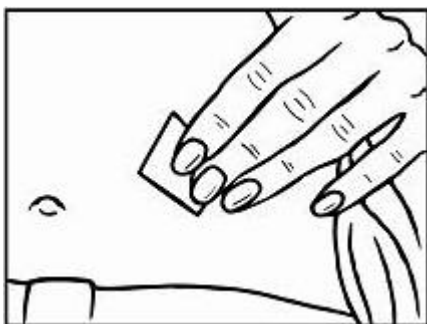


Steg 2: Att välja och förbereda ett injektionsställe

1. De tre områden på kroppen som rekommenderas för injicering av Relistor är: (1) låren, (2) buken (magen) eller (3) överarmen (endast om en annan person ger injektionen).



2. Man bör byta till ett nytt ställe varje gång en injektion ges. Undvik upprepade injektioner på exakt samma ställe som använts tidigare. Injicera inte i områden där huden är öm, har blåmärke, är röd eller hård. Undvik områden med ärr eller hudbristningar.
3. Rengör injektionsstället med en spritkompress och låt det torka. Rör inte detta område igen innan injektionen ges.



Steg 3: Att injicera Relistor med en förfylld spruta

1. Håll sprutan i ena handen som en penna. Använd den andra handen för att försiktigt klämma ihop det rengjorda hudområdet och håll fast det ordentligt.



2. Tryck in hela nålen lätt vinklad (45 grader) i huden med en snabb, kort rörelse.



3. Släpp huden när nålen har förts in och tryck sakta ner kolven så långt det går tills den förfyllda sprutan är tom.



4. Dra snabbt ut nålen ur huden. Var noga med att hålla den i samma vinkel som den fördes in. Släpp tummen från kolven för att låta nålskyddet täcka nålen. Det kan uppstå en liten blödning vid injektionsstället.



5. Du kan trycka en bomullstuss eller gasväv mot injektionsstället. Gnugga inte injektionsstället. Om det behövs kan du täcka injektionsstället med ett plåster.



Steg 4: Destruktion av materialet

Den förfyllda sprutan får **ALDRIG** återanvändas. Sätt **ALDRIG** tillbaka hättan på nålen. Kassera den förfyllda sprutan enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Lägg den använda förfyllda sprutan i en förslutbar behållare för vassa föremål. Du kan använda en nålbehållare (t.ex. en gul behållare för riskavfall). Fråga din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för instruktioner om hur du ska kassera behållaren. Det kan finnas lokala riktlinjer om hur du ska kassera använda nålar och sprutor.