

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,6 ml:n injektiopullo sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.

Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg metyylinaltreksonibromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos, jossa ei näy juuri lainkaan hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Relistor on tarkoitettu opioidien aiheuttaman ummtuksen hoitoon vähintään 18-vuotiailla aikuispotilailla, kun laksatiiveilla saavutettu vaste on riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Opioidien aiheuttama ummetus kroonisesta kivusta kärsivillä aikuispotilailla (paitsi palliatiivista hoitoa saavilla pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla potilailla)

Metyylinaltreksonibromidin suositeltu annos on 12 mg (0,6 ml liuosta) ihon alle tarpeen mukaan, annettuna vähintään 4 annoksena viikossa, korkeintaan kerran vuorokaudessa (7 annosta viikossa).

Näillä potilailla on hoito tavanomaisella laksatiivilla lopetettava, kun Relistor-hoito aloitetaan (ks. kohta 5.1).

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla aikuispotilailla (palliatiivista hoitoa saavilla potilailla)

Metyylinaltreksonibromidin suositusannos on 8 mg (0,4 ml liuosta) (potilaille, joiden paino on 38–61 kg) tai 12 mg (0,6 ml liuosta) (potilaille, joiden paino on 62–114 kg).

Lääke annetaan yleensä kerta-annoksina joka toinen päivä. Annosväliä voidaan myös pidentää kliinisen tarpeen mukaan.

Potilaalle saa antaa kaksi perättäistä annosta 24 tunnin välein vain siinä tapauksessa, että ensimmäisen päivän annoksella ei ole saavutettu vastetta (suolen toiminta).

Potilaille, joiden paino jää näiden painorajojen ulkopuolelle, tulee antaa 0,15 mg/kg. Näille potilaille annettava lääkemäärä lasketaan seuraavasti:

$$\text{Annos (ml)} = \text{potilaan paino (kg)} \times 0,0075$$

Palliatiivista hoitoa saavilla potilailla Relistor lisätään tavanomaiseen laksatiivihoitoon (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei suositella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), metyylinaltreksonin annostusta tulee pienentää 12 mg:sta 8 mg:aan (0,4 ml liuosta), mikäli potilaan paino on 62–114 kg. Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden paino on alle 62 kg tai yli 114 kg (ks. osa 5.2), mg/kg-annostusta on pienennettävä 50 %. Näiden potilaiden tulee käyttää Relistor injektiopulloja esitetyjen ruiskujen sijasta. Tietoja ei ole saatavana dialyysipotilaista, jotka sairastavat loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa, eikä metyylinaltreksonibromidin käyttöä suositella näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Tietoja ei ole saatavana potilaista, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C), eikä metyylinaltreksonibromidin käyttöä suositella näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Metyylinaltreksonibromidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Relistor annetaan ihonalaisena injektionä.

Pistoskohdan vaihtelu on suositeltavaa. Älä pistä alueille, joilla iho on herkkä, mustelmilla, punainen tai kova. Vältä arpisia tai raskausarpisia alueita.

Relistor-injektio on suositeltavaa antaa jollekin seuraavista kolmesta ihoalueesta: reisien yläosat, vatsa ja olkavarret.

Relistor-injektiot voidaan antaa ruokailuajoista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Metyylinaltreksonibromidin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan mekaaninen ruoansulatuskanavan tukos, jotka kuuluvat toistuvien obstruktioiden riskiryhmään tai joilla on leikkaushoitoa vaativa akuutti vatsa, sillä ruoansulatuskanavan perforaatio on mahdollinen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeusaste ja pahenevat oireet

Potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan vakavista, jatkuvista ja/tai pahenevista oireista välittömästi.

Jos hoidon aikana esiintyy vaikeaa tai pitkittynyttä ripulia, potilasta tulee kehottaa lopettamaan metyylinaltreksonibromidihoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä.

Ummetus, joka ei liity opioidien käyttöön

Metyylinaltreksonibromidin vaikutusta on tutkittu potilailla, joilla on opioidien aiheuttamaa ummetusta. Siksi Relistoria ei pidä käyttää ummetuksen hoitoon potilailla, joiden ummetus ei liity opioidien käyttöön.

Nopeasti käynnistyvä suolen toiminta

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella metyylnaltreksonibromidihoito voi käynnistää suolen toiminnan nopeasti (keskimäärin 30–60 minuutin kuluessa).

Hoidon kesto

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyt sairautta sairastavilla aikuispotilailla

Pitkälle edennyt sairautta sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa metyylnaltreksonibromidihoitoa on tutkittu enimmillään 4 kuukauden ajan, joten lääkkeen käyttöaika tulee pitää lyhyenä (ks. kohta 5.1).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Metyylinaltreksonibromidia ei pidä antaa potilaille, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai dialyysihoidoa edellyttävää loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan sairaudet ja ruoansulatuskanavan perforaatio

Metyylinaltreksonibromidia on käytettävä harkiten potilailla, joilla on tai joilla epäillään ruoansulatuskanavan leesioita.

Metyylinaltreksonibromidin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kolostooma, peritoneaalikatetri, akuutti divertikuliitti tai ulostetukkeuma, joten Relistoria tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on havaittu ruoansulatuskanavan perforaatiota metyylnaltreksonibromidia käyttäneillä potilailla, joilla on ollut jokin tila, johon voi liittyä paikallista tai diffuusia ruoansulatuskanavan seinämän rakenteellisen eheyden heikkenemistä (esim. peptinen haavaumatauti, pseudo-obstruktio [Ogilvien oireyhtymä], divertikuloosi, infiltroiva ruoansulatuskanavan maligniteetti tai etäpesäkkeitä vatsakalvolla). Riski-hyötyprofiili kokonaisuutena on otettava huomioon, kun metyylnaltreksonibromidia annetaan potilaille, joilla on tällainen sairaus tai jokin muu ruoansulatuskanavan seinämän eheyttä mahdollisesti heikentävä tila (esim. Crohnin tauti). Potilaiden vointia on seurattava vaikean, pitkittyvän tai pahenevan vatsakivun varalta, ja metyylnaltreksonibromidin käyttö on lopetettava, jos tätä oiretta ilmenee.

Opioidivieroitusoireet

Metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt opioidivieroitusoireita vastaavia oireita, kuten voimakasta hikoilua, vilunväristyksiä, oksentelua, vatsakipua, sydämentykytystä ja punastumista. Opioidivieroitusoireiden ja/tai analgesian heikentymisen riski voi suurentua, jos potilaalla on veri-aivoesteen häiriö. Tämä on otettava huomioon, kun metyylnaltreksonibromidia määrätään näille potilaille.

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti, eli se ei käytännössä sisällä natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyylinaltreksonibromidi ei vaikuta sytokromin P450 (CYP) isoentsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan. CYP-isoentsyymit metaboloivat metyylnaltreksonibromidia äärimmäisen vähän. *In vitro* -metaboliatutkimusten perusteella metyylnaltreksonibromidi ei estä CYP1A2-, CYP2E1-, CYP2B6-, CYP2A6-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP3A4-aktiivisuutta, mutta se estää CYP2D6-mallisubstraatin metaboliaa heikosti. Terveillä aikuisilla miehillä tehdyssä kliinisessä lääketeinteraktiotutkimuksessa ihon alle annettu

metyylinaltreksonibromidiannos 0,3 mg/kg ei vaikuttanut merkitsevästi CYP2D6:n substraatin dekstrometorfaanin metaboliaan.

Metyylinaltreksonibromidin ja orgaanisen kationisen transportterin (OCT)-estäjän välistä OCT-kuljettajaan liittyvää kahden lääkkeen välistä yhteisvaikutusmahdollisuutta tutkittiin 18 terveellä koehenkilöllä siten, että metyylinaltreksonibromidin kerta-annosten farmakokineettisiä profiileja verrattiin sekä ennen 400 mg:n suuruisten simetidiiniannosten toistuvaa annostelua että sen jälkeen. Metyylinaltreksonibromidin munuaispuhdistuma aleni toistuvan simetidiiniannostelun yhteydessä (tasolta 31 l/h tasolle 18 l/h). Kokonaispuhdistumaa tämä alensi kuitenkin vain vähän (tasolta 107 l/h tasolle 95 l/h). Simetidiinin toistuva annostelu ei siis aiheuttanut C_{max} :n lisäksi mitään merkityksellisiä muutoksia metyylinaltreksonibromidin AUC-arvoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja metyylinaltreksonibromidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta suurina annoksina (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Metyylinaltreksonibromidia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö metyylinaltreksonibromidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet metyylinaltreksonibromidin erittyvän maitoon. On päätettävä jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai jatketaanko/lopetetaanko metyylinaltreksonibromidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja metyylinaltreksonibromidihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Annoksella 150 mg/kg/päivä annetut Relistor-injektiot ihon alle heikensivät fertiliteettiä rotilla. Korkeintaan 25 mg/kg/päivä annokset (18 kertaa ihmisten altistus [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet fertiliteettiin tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metyylinaltreksonibromidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Huimausta saattaa esiintyä, ja se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä haittavaikutuksia kaikilla lumekontrolloitujen tutkimusten kaikissa faaseissa kaikilla metyylinaltreksonibromidille altistuneilla potilailla olivat vatsakipu, pahoinvointi, ripuli ja ilmavaivat. Nämä reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittatapahtuman vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hermosto

Yleinen: huimaus

Yleinen: Opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden kaltaisia oireita (kuten vilunväreet, vapina, vuotava nenä, ihon kananliha, kuumat aallot, sydämentykytys, liikkahikoilu, oksentelu, vatsakipu)

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: Ruoansulatuskanavan perforaatio (ks. kohta 4.4)

Yleinen: Oksentelu

Hyvin yleinen: Vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ilmavaivat

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Pistoskohdan reaktio (kuten kirvely, polte, kipu, punoitus ja turvotus)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin ortostaattista hypotensiota, kun koehenkilöille annettiin 0,64 mg/kg laskimonsisäisenä bolusannoksena.

Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata ortostaattisen hypotension merkkien ja oireiden varalta, ja niistä tulee ilmoittaa lääkärille. Hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laksatiivit, perifeerisesti vaikuttavat opioidireseptoriantagonistit, ATC-koodi: A06AH01

Vaikutusmekanismi

Metyylinaltreksonibromidi on myy-reseptoriin sitoutuvien opioidien selektiivinen antagonisti. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet metyylinaltreksonibromidin olevan myy-opioidireseptoriantagonisti (inhibitiovakio $[K_i] = 28 \text{ nM}$), joka on kappa-opioidireseptorien suhteen 8 kertaa vähemmän potentti ($K_i = 230 \text{ nM}$) ja jonka affiniteetti delta-opioidireseptoreihin on huomattavan paljon pienempi.

Metyylinaltreksonibromidi on kvaternaariamiini, joten se läpäisee veri-aivoesteen huonosti. Tämä mahdollistaa metyylinaltreksonibromidin perifeerisen vaikutuksen myy-opioidiantagonistina ruoansulatuskanavan kaltaisissa kudoksissa ilman, että se vaikuttaa opioidivälitteisiin keskushermostoon kohdistuviin analgeettisiin vaikutuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Opioidien aiheuttama ummetus kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta kärsivillä aikuispotilailla

Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta kärsivillä potilailla osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Tutkimus 3356). Tässä tutkimuksessa potilaiden mediaani-ikä oli 49 vuotta (ikäjakauma 23-83); 60 % tutkittavista oli naisia. Suurimmalla osalla potilaista oli primaaridiagnoosina selkäkipu.

Tutkimuksessa 3356 verrattiin 4 viikon hoitokuuria metyylnaltreksonibromidilla annettuna 12 mg kerran vuorokaudessa tai annettuna 12 mg joka toinen päivä lumelääkkeeseen. 4 viikon kaksoissokkoutettua jaksoa seurasi 8 viikon avoin jakso, jonka aikana metyylnaltreksonibromidia käytettiin tarpeen mukaan, mutta ei säännöllisemmin kuin kerran vuorokaudessa. Kaksoissokkoutetun jakson aikana hoidettiin yhteensä 460 potilasta (12 mg metyylnaltreksonibromidia kerran vuorokaudessa, n=150, 12 mg metyylnaltreksonibromidia joka toinen vuorokausi, n=148, lumelääke, n=162). Potilaat olivat aikaisemmin kärsineet kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja käyttivät vakaita opioidiannoksia vastaten vähintään 50 mg morfiinia vuorokaudessa. Potilailla oli opioidien aiheuttama ummetus (< 3 ilman avustavaa lääkitystä tapahtunutta suolen toimintaa seulontakauden aikana). Potilaiden piti lopettaa kaikki aikaisemmat laksatiivihoidot.

Ensimmäinen yhteisprimaarinen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman avustavaa lääkitystä (rescue free bowel movement - RFBM) 4 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta ja toinen päätetapahtuma oli niiden aktiivisten injektioiden prosenttiosuus, jotka saivat aikaan suolen toiminnan ilman avustavaa lääkitystä 4 tunnin kuluessa kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Avustavasta lääkityksestä vapaa suolen toiminta määritettiin ilman laksatiivia tapahtuneena suolen toimintana edellisen 24 tunnin aikana.

Niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman laksatiivia 4 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta oli 34,2 % metyylnaltreksonibromidiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmän 9,9 %:iin ($p < 0,001$). Keskimääräinen suolen toiminnan ilman laksatiivia aiheuttaneen metyylnaltreksonibromidin prosenttiosuus 4 tunnin sisällä oli 28,9 % kerran vuorokaudessa annetulla annoksella ja 30,2 % joka toinen vuorokausi annetulla annoksella verrattuna vastaaviin lumelääkeannoksiin, jotka olivat 9,4 % ja 9,3 % ($p < 0,001$).

Tärkeimpänä sekundaarisena päätetapahtumana oleva korjattu keskimääräinen viikoittaisen ilman laksatiivia tapahtuneen suolen toiminnan muutos lähtötilanteesta oli 3,1 metyylnaltreksonibromidia 12 mg kerran vuorokaudessa saaneessa hoitoryhmässä, 2,1 metyylnaltreksonibromidia 12 mg joka toinen vuorokausi saaneessa hoitoryhmässä ja 1,5 lumelääkeryhmässä 4 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana. Ero metyylnaltreksonibromidin annoksella 12 mg kerran vuorokaudessa ja lumelääkkeen viikoittaisen 1,6 suolen toiminnan välillä on tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$) ja kliinisesti merkittävä.

Toinen sekundaarinen päätetapahtuma arvioi niiden potilaiden osuutta, joilla oli ≥ 3 avustavasta lääkityksestä vapaata suolen toimintaa 4 viikon kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Tämä saavutettiin 59 %:lla potilaista metyylnaltreksonibromidia 12 mg vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ($p < 0,001$ vs. lumelääke), 61 %:lla metyylnaltreksonibromidia 12 mg joka toinen vuorokausi saaneista ($p < 0,001$ vs. lumelääke) ja 38 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Lisäanalyysissä arvioitiin niiden potilaiden prosenttiosuutta, jotka saavuttivat ≥ 3 täydellistä avustavasta lääkityksestä vapaata suolen toimintaa viikossa ja ≥ 1 lisäyksen täydellisissä avustavasta lääkityksestä vapaissa suolen toimimisissa viikoittain vähintään 3 viikon aikana 4 hoitoviikon kuluessa. Tähän pääsi 28,7 % potilaista päivittäin 12 mg metyylnaltreksonibromidia saaneessa ryhmässä ($p < 0,001$ vs. lumelääke), 14,9 % metyylnaltreksonibromidia joka toinen päivä saaneista ($p = 0,012$ vs. lumelääke) ja 6,2 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Todisteita ei löytynyt eri sukupuolten eroavasta vaikutuksesta turvallisuuteen tai tehoon. Rodun vaikutusta ei voitu analysoida, koska tutkittavat olivat etupäässä valkoihoisia (90 %). Opioidin vuorokausiannoksen mediaani ei vaihdellut merkitsevästi lähtötilanteesta metyylnaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kipujanapisteissä ei tapahtunut kliinisesti oleellisia muutoksia lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Metyylinaltreksonibromidin käyttöä opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa ei ole arvioitu yli 48 viikkoa kestävässä kliinisissä tutkimuksissa.

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla aikuispotilailla

Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa palliatiivista hoitoa saavilla potilailla osoitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Mediaani-ikä näissä tutkimuksissa oli 68 vuotta (ikäjakauma 21–100 vuotta); 51 % tutkittavista oli naisia. Kummassakin tutkimuksessa potilailla oli pitkälle edennyt terminaalivaiheen sairaus ja lyhyt elinajanodote. Suurimmalla osalla oli primaaridiagnoosina parantumaton syöpä; muita primaaridiagnooseja olivat loppuvaiheen keuhkohtaumatauti/emfyseema, kardiovaskulaarisairaus/sydämen vajaatoiminta, Alzheimerin tauti/dementia, HIV/AIDS tai muu pitkälle edennyt sairaus. Potilailla oli ennen seulontaa opioidien aiheuttamaa ummetusta, joksi määriteltiin joko <3 suolen tyhjentymistä kuluneen viikon aikana tai ei yhtään suolen tyhjentymistä >2 päivään.

Tutkimuksessa 301 verrattiin metyylinaltreksonibromidin kaksoissokkoutettua ihonalaista 0,15 mg/kg kerta-annosta tai metyylinaltreksonibromidin 0,3 mg/kg kerta-annosta lumelääkkeeseen. Kaksoissokkoutettua annosta seurasi avoin 4 viikon annostelujakso, jolloin metyylinaltreksonibromidia sai käyttää tarvittaessa, mutta ei kuitenkaan enempää kuin 1 annos 24 tunnin kuluessa. Potilaat jatkoivat tavallista laksatiivihoidoan koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa hoidettiin yhteensä 154 potilasta (jotka saivat joko 0,15 mg/kg metyylinaltreksonibromidia, n = 47; 0,3 mg/kg metyylinaltreksonibromidia, n = 55; tai lumelääkettä, n = 52). Ensisijainen päätapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa kaksoissokkoutetun tutkimuslääkeannoksen antamisesta. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi kaksoissokkoutettua tutkimuslääkeannosta seuraavien 4 tunnin kuluessa merkitsevästi paremmin (62 % annoksella 0,15 mg/kg ja 58 % annoksella 0,3 mg/kg) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (14 %); p<0,0001 kutakin annosta kohti verrattuna lumelääkkeeseen.

Tutkimuksessa 302 kaksoissokkoutettuja joka toinen päivä 2 viikon ajan annettuja ihonalaisia metyylinaltreksonibromidi-annoksia verrattiin lumelääkkeeseen. Ensimmäisellä viikolla (päivinä 1, 3, 5, 7), potilaat saivat joko 0,15 mg/kg metyylinaltreksonibromidia tai lumelääkettä. Toisella viikolla potilaalle annettavaksi suunniteltu annos voitiin suurentaa tasolle 0,30 mg/kg, jos potilaan suoli oli tyhjentynyt päivään 8 mennessä enintään 2 kertaa ilman lisälaksatiivia. Mikäli potilas ei sietänyt määrättyä annosta, oli annosta mahdollista alentaa milloin tahansa. 133 potilaan (62 metyylinaltreksonibromidi, 71 lumelääke) tiedot analysoitiin. Tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista päätapahtumaa: niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen antamisesta, sekä niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa siitä, kun neljästä tutkimuslääkeannoksesta oli annettu vähintään kaksi. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi ensimmäistä annosta seuraavien 4 tunnin kuluessa paremmin (48 %) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (16 %); p<0,0001. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi ensimmäistä annosta seuraavien 4 tunnin kuluessa paremmin (52 %) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (9 %); p<0,0001 (Kuva 1). Ulosteen koostumus ei parantunut merkitsevästi potilailla, joiden uloste oli pehmeä ennen hoidon aloitusta.

Kummastakaan tutkimuksesta ei saatu näyttöä iän tai sukupuolen eroavaisuuksiin perustuvista vaikutuksista turvallisuuteen tai tehoon. Rodun vaikutusta ei voitu analysoida, koska tutkimusväestö koostui pääasiassa valkoihoisista (88 %).

Vasteen pysyvyys osoitettiin tutkimuksessa 302, jossa laksation vastetaso oli vakaa annoksesta 1 annokseen 7 saakka kaksi viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun vaiheen ajan.

Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus osoitettiin myös avoimessa hoidossa, jota annettiin tutkimuksessa 301 päivästä 2 lähtien viikon 4 loppuun saakka, sekä kahdessa avoimessa jatkotutkimuksessa (301EXT ja 302EXT), joissa metyylinaltreksonibromidia annettiin tarvittaessa enintään 4 kuukauden ajan (vain 8 potilasta jatkoi hoitoa näin pitkään). Tutkimuksissa 301, 301EXT ja 302EXT vastaavasti kaikkiaan 136, 21 ja 82 potilasta sai vähintään yhden metyylinaltreksonibromidi-annoksen avoimesti. Relistoria annettiin keskimäärin 3,2 päivän välein (annosvälin keskivaihtelu oli 1 päivästä– 39 päivään).

Laksaation vastetaso säilyi koko jatkotutkimuksen ajan niillä potilailla, jotka jatkoivat hoitoa.

Metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla potilailla ei näissä tutkimuksissa todettu merkitsevää yhteyttä lähtötilanteen opioidiannoksen ja laksaatiovasteen välillä. Myöskään opioidin vuorokausiannoksen mediaani ei muuttunut merkitsevästi lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla. Kipujanapisteissä ei tapahtunut kliinisesti merkityksellisiä muutoksia lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Vaikutus sydämen repolarisaatioon

Kaksoisokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä EKG-tutkimuksessa 207 terveelle vapaaehtoiselle annettiin metyylinaltreksonibromidia ihonalaisina kerta-annoksina (0,15 mg/kg, 0,30 mg/kg ja 0,50 mg/kg). Tutkimuksessa ei todettu mitään merkkejä QT/QTc-välin pidentymisestä eikä saatu mitään näyttöä vaikutuksesta sekundaarisiin EKG-parametreihin tai aaltojen morfologiaan lumelääkkeeseen ja positiiviseen kontrolliin (400 mg moksifloksasiinia suun kautta) verrattaessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Metyylinaltreksonibromidi imeytyy nopeasti, ja ihonalaisen annostelun jälkeen huippupitoisuudet (C_{max}) saavutetaan noin 0,5 tunnin kuluessa. C_{max} ja plasman AUC nousevat annosmuutoksen mukaisessa suhteessa, kun annosta nostetaan tasolta 0,15 mg/kg tasolle 0,5 mg/kg. Ihonalaisen 0,30 mg/kg annoksen absoluuttinen hyötyosuus laskimonsisäiseen 0,30 mg/kg:n annokseen verrattuna on 82 %.

Jakautuminen

Metyylinaltreksonibromidin jakautuminen kudoksiin on kohtalaista. Vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) on noin 1,1 l/kg. Tasapainodialyysillä määritettynä metyylinaltreksonibromidin sitoutuminen ihmisplasman proteiineihin on hyvin vähäistä (11,0–15,3 %).

Biotransformaatio

Metyylinaltreksonibromidin metaboloituminen ihmisillä on vaatimatonta eritteistä todettujen metyylinaltreksonibromidin metaboliittien määrän perusteella. Konversio metyyli-6-naltreksoli-isomeereiksi ja metyylinaltreksonisulfaatiksi on ilmeisesti metyylinaltreksonin ensisijainen metaboliareitti. Metyyli-6-naltreksoli-isomeerien antagonistivaikutus on jossakin määrin lähtöaineen vaikutusta heikompi ja niitä esiintyy plasmassa vain pieniä määriä noin 8 % plasman lääke- ja metaboliittimäärästä. Metyylinaltreksonisulfaatti on inaktiivinen metaboliitti, joka vastaa noin 25 % plasman lääke- ja metaboliittimäärästä. Metyylinaltreksonibromidin N-demetylaatio naltreksoniksi ei ole merkitsevää (noin 0,06 % potilaan saamasta annoksesta).

Eliminaatio

Metyylinaltreksoni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana vaikuttavana aineena. Noin puolet annoksesta erittyy virtsaan ja jonkin verran vähemmän ulosteisiin. Poistumisen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 8 tuntia.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievän ja kohtalaisen maksan vajaatoiminnan vaikutusta systeemiseen metyylnaltreksonibromidialtistukseen on kumpakin tutkittu kahdeksalla ChildPugh-luokan A ja B koehenkilöillä ja verrattu terveillä vapaaehtoisilla saatuihin tuloksiin. Tulokset eivät osoittaneet, että maksan vajaatoiminta vaikuttaisi olennaisesti metyylnaltreksonibromidin AUC-arvoon tai C_{max} -arvoon. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta metyylnaltreksonibromidin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimuksessa, jossa eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat vapaaehtoiset koehenkilöt saivat 0,30 mg/kg metyylnaltreksonibromidia kerta-annoksena, munuaisten vajaatoiminnalla todettiin olevan huomattava vaikutus metyylnaltreksonibromidin erittymiseen munuaisten kautta. Metyylinaltreksonibromidin munuaispuhdistuma pieneni munuaisten vajaatoiminnan pahetessa. Vaikea munuaisten vajaatoiminta pienensi metyylnaltreksonibromidin munuaispuhdistumaa 8–9-kertaisesti; tämä kuitenkin suurensi metyylnaltreksonibromidin kokonaisaltistuksen (AUC) vain kaksinkertaiseksi. C_{max} ei muuttunut merkittävästi. Tutkimuksia ei ole tehty loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla dialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla.

Lapsipotilaat

Tutkimuksia ei ole tehty lapsipotilailla (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Iän ei todettu juurikaan vaikuttavan metyylnaltreksonibromidialtistukseen tutkimuksessa, jossa verrattiin laskimonsisäisen metyylnaltreksonibromidin kerta-annosten ja toistuvan annostelun farmakokineettisiä profiileja käyttämällä 24 mg annosta terveillä, nuorilla (18–45-vuotiailla; $n = 10$) ja iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla; $n = 10$) koehenkilöillä. Iäkkäillä keskimääräiset vakaan tilan C_{max} - ja AUC-arvot olivat 545 ng/ml ja 412 ng•h/ml eli noin 8,1 % ja 20 % suuremmat kuin nuorilla koehenkilöillä. Ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei siis suositella.

Sukupuoli

Sukupuolten välisiä merkitseviä eroja ei ole todettu.

Paino

Terveistä koehenkilöistä saatujen farmakokineettisten tietojen yhteisanalyysi osoitti, että mg/kg mukaan säädetty metyylnaltreksonibromidiannoksen altistus suureni henkilön painon noustessa. Keskimääräinen metyylnaltreksonibromidialtistus annoksella 0,15 mg/kg painon ollessa 38–114 kg oli 179 (vaihteluväli = 139–240) ng•h/ml. Tämä altistus annokselle 0,15 mg/kg voidaan saavuttaa painovyöhykkeeseen perustuvalla annossäädöllä käyttämällä annosta 8 mg potilaan painon ollessa vähintään 38 kg ja enintään 62 kg, ja annosta 12 mg potilaan painon ollessa 62 kg–114 kg. Keskimääräiseksi altistustasoksi saadaan tällöin 187 (vaihteluväli = 148–220) ng•h/ml. Lisäksi analyysi osoitti, että annos 8 mg potilaan painon ollessa 38 kg–62 kg ja annos 12 mg potilaan painon ollessa 62 kg–114 kg vastaavat keskimääräisiä annoksia 0,16 (vaihteluväli = 0,21–0,13) mg/kg ja 0,16 (vaihteluväli = 0,19–0,11) mg/kg, mikä perustuu tutkimuksiin 301 ja 302 osallistuneiden potilaiden painojakaumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja mahdollista karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Joissakin ei-kliinisissä tutkimuksissa koirilla valmisteen todettiin

aiheuttavan sydämeen kohdistuvia vaikutuksia (aktiopotentiaalin pitenemistä Purkinjen säikeissä tai QTc-välin pitenemistä). Tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta, mutta se ei nähtävästi vaikuta ihmisen sydämen kaliumionikanaviin (hERG).

Ihonalaiset Relistor-injektiot annoksella 150 mg/kg/vrk alensivat rottien hedelmällisyyttä. Annokset aina 25 mg/kg/vrk saakka (18-kertainen altistus verrattuna ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet hedelmällisyyteen eivätkä yleiseen lisääntymiskykyyn.

Näyttöä teratogeenisuudesta rotilla tai kaniineilla ei saatu. Ihonalaiset Relistor-injektiot annoksella 150/100 mg/kg/vrk alensivat poikasten syntymäpainoa rotilla. Annokset aina 25 mg/kg/vrk saakka (18-kertainen altistus verrattuna ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet synnytykseen, syntymään tai poikasten eloonjääntiin ja kasvuun.

Metyylinaltreksonibromidi erittyy imettävien rottien maitoon.

Nuorilla rotilla ja koirilla on tehty tutkimuksia. Suonensisäisen metyylnaltreksonibromidi-injektion jälkeen nuoret rotat olivat aikuisia rottia herkempiä metyylnaltreksonin toksisuudelle. Kun nuorille rotille annosteltiin metyylnaltreksonibromidia suonensisäisesti 13 viikon ajan, niillä esiintyi kliinisesti havaittavia haittoja (kouristelua sekä hengitysvaikeuksia) pienemmillä annoksilla (≥ 3 mg/kg/vrk) ja vähäisemmällä altistuksella (5,4-kertainen altistus verrattuna aikuisten ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,15 mg/kg ihon alle) kuin aikuisilla rotilla (vastaava toksisuus tuli esiin annoksella 20 mg/kg/vrk). Kun nuorille rotille annettiin 1 mg/kg/vuorokaudessa ja aikuisille rotille annettiin 5 mg/kg/vuorokaudessa, ei haittavaikutuksia esiintynyt. Nuorien rottien saama altistus vastaa 1,6-kertaisesti aikuisen ihmisen altistusta (AUC) 0,15 mg/kg ihonalaisesti annosteltuna ja aikuisilla rotilla vastaavasti 7,8-kertaisesti.

Kun metyylnaltreksonibromidia annosteltiin suonensisäisesti 13 viikon ajan, samankaltaista toksisuutta esiintyi sekä nuorilla että aikuisilla koirilla. Nuorilla ja aikuisilla koirilla todettiin kliinisiä merkkejä CNS-toksisuudesta ja QTc-ajan pidentymisestä, kun niille annosteltiin metyylnaltreksonibromidia 20 mg/kg/vrk. Haittavaikutuksia ei esiintynyt nuorilla tai aikuisilla koirilla, kun niille annettiin 5 mg/kg/vuorokaudessa, joka vastaa 44-kertaisesti aikuisen ihmisen altistusta (AUC) 0,15 mg/kg ihonalaisesti annosteltuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumkalsiumedetaatti
Glysiinihydrokloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Injektioruiskuun vetämisen jälkeen:

Valoherkkyyden vuoksi injektioneste tulee käyttää 24 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytysolosuhteet ruiskussa, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaasta, tyypin I lasista valmistettu kertakäyttöinen injektio pullo, joka on varustettu harmaalla butyylikumista valmistetulla tulpalla ja alumiinisulkimella, jossa on repäisykorkki.

Yksi injektio pullo sisältää 0,6 ml injektionestettä.

Pakkauskoot:

1 injektio pullo; tai
2 injektio pulloa, jossa 2 steriiliä 1 ml:n injektio ruiskua sisäänvetäytyvällä neulalla ja 4 alkoholipyyhettä; tai
7 injektio pulloa, jossa 7 steriiliä 1 ml:n injektio ruiskua sisäänvetäytyvällä neulalla ja 14 alkoholipyyhettä; tai
2 injektio pulloa, jossa 2 steriiliä 1 ml:n injektio ruiskua turvainjektioneula ja 4 alkoholipyyhettä; tai
7 injektio pulloa, jossa 7 steriiliä 1 ml:n injektio ruiskua turvainjektioneula ja 14 alkoholipyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

EU/1/08/463/012

EU/1/08/463/013

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 2. heinäkuuta 2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. toukokuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relistor 8 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,4 ml:n esitäytetyssä ruiskussa-sisältää 8 mg metyylinaltreksonibromidia.

Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg metyylinaltreksonibromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos, jossa ei näy juuri lainkaan hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Relistor on tarkoitettu opioidien aiheuttaman ummtuksen hoitoon vähintään 18-vuotiailla aikuispotilailla, kun laksatiiveilla saavutettu vaste on riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Opioidien aiheuttama ummetus kroonisesta kärsivillä aikuispotilailla (paitsi palliatiivista hoitoa saavilla pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla potilailla)

Metyylinaltreksonibromidin suositeltu annos on 12 mg (0,6 ml liuosta) ihon alle tarpeen mukaan, annettuna vähintään 4 annoksena viikossa, korkeintaan kerran vuorokaudessa (7 annosta viikossa).

Näillä potilailla on hoito tavanomaisella laksatiivilla lopetettava, kun Relistor-hoito aloitetaan (ks. kohta 5.1).

Relistorin 8 mg esitäytettyä ruiskua saa käyttää näillä potilailla vain, kun heidän terveydentilansa vaatii annoksen pienentämistä 8 mg:aan (0,4 ml liuosta), ks. Erityisryhmät.

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla aikuispotilailla (palliatiivista hoitoa saavilla potilailla)

Metyylinaltreksonibromidin suositusannos on 8 mg (0,4 ml liuosta) (potilaille, joiden paino on 38–61 kg) tai 12 mg (0,6 ml liuosta) (potilaille, joiden paino on 62–114 kg).

Lääke annetaan yleensä kerta-annoksina joka toinen päivä. Annosväliä voidaan myös pidentää kliinisen tarpeen mukaan.

Potilaalle saa antaa kaksi perättäistä annosta 24 tunnin välein vain siinä tapauksessa, että ensimmäisen päivän annoksella ei ole saavutettu vastetta (suolen toiminta).

Potilaat, jotka painavat alle 38 kg tai yli 114 kg, tulee käyttää Relistor injektiopulloja, koska suositeltua mg/kg annosta ei ole mahdollista annostella tarkasti esitäytetyllä ruiskulla.

Palliativista hoitoa saavilla potilailla Relistor lisätään tavanomaiseen laksatiivihoidon (ks.kohta 5.1).

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei suositella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), metyylinaltreksonin annostusta tulee pienentää 12 mg:sta 8 mg:aan (0,4 ml liuosta), mikäli potilaan paino on 62–114 kg. Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden paino on alle 62 kg tai yli 114 kg (ks. osa 5.2), mg/kg-annostusta on pienennettävä 50 %. Näiden potilaiden tulee käyttää Relistor injektio pulloja esitetyt ruiskujen sijasta. Tietoja ei ole saatavana dialyysipotilaista, jotka sairastavat loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa, eikä metyylinaltreksonibromidin käyttöä suositella näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Tietoja ei ole saatavana potilaista, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C), eikä metyylinaltreksonibromidin käyttöä suositella näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Metyylinaltreksonibromidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Relistor annetaan ihonalaisena injektiona.

Pistoskohdan vaihtelu on suositeltavaa. Älä pistä alueille, joilla iho on herkkä, mustelmilla, punainen tai kova. Vältä arpisia tai raskausarpisia alueita.

Relistor-injektio on suositeltavaa antaa jollekin seuraavista kolmesta ihoalueesta: reisien yläosat, vatsa ja olkavarret.

Relistor-injektiot voidaan antaa ruokailuajoista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Metyylinaltreksonibromidin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan mekaaninen ruoansulatuskanavan tukos, jotka kuuluvat toistuvien obstruktioiden riskiryhmään tai joilla on leikkaushoitoa vaativa akuutti vatsa, sillä ruoansulatuskanavan perforaatio on mahdollinen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeusaste ja pahenevat oireet

Potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan vakavista, jatkuvista ja/tai pahenevista oireista välittömästi.

Jos hoidon aikana esiintyy vaikeaa tai pitkittynyttä ripulia, potilasta tulee kehottaa lopettamaan metyylinaltreksonibromidihoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä.

Ummetus, joka ei liity opioidien käyttöön

Metyylinaltreksonibromidin vaikutusta on tutkittu potilailla, joilla on opioidien aiheuttamaa ummetusta. Siksi Relistoria ei pidä käyttää ummetuksen hoitoon potilailla, joiden ummetus ei liity opioidien käyttöön.

Nopeasti käynnistyvä suolen toiminta

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella metyylnaltreksonibromidihoito voi käynnistää suolen toiminnan nopeasti (keskimäärin 30–60 minuutin kuluessa).

Hoidon kesto

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyt sairautta sairastavilla aikuispotilailla

Pitkälle edennyt sairautta sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa metyylnaltreksonibromidihoitoa on tutkittu enimmillään 4 kuukauden ajan, joten lääkkeen käyttöaika tulee pitää lyhyenä (ks. kohta 5.1).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Metyylinaltreksonibromidia ei pidä antaa potilaille, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai dialyysihoidoa edellyttävää loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan sairaudet ja ruoansulatuskanavan perforaatio

Metyylinaltreksonibromidia on käytettävä harkiten potilailla, joilla on tai joilla epäillään ruoansulatuskanavan leesioita.

Metyylinaltreksonibromidin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kolostooma, peritoneaalikatetri, akuutti divertikuliitti tai ulostetukkeuma, joten Relistoria tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on havaittu ruoansulatuskanavan perforaatiota metyylnaltreksonibromidia käyttäneillä potilailla, joilla on ollut jokin tila, johon voi liittyä paikallista tai diffuusia ruoansulatuskanavan seinämän rakenteellisen eheyden heikkenemistä (esim. peptinen haavaumatauti, pseudo-obstruktio [Ogilvien oireyhtymä], divertikuloosi, infiltroiva ruoansulatuskanavan maligniteetti tai etäpesäkkeitä vatsakalvolla). Riski-hyötyprofiili kokonaisuutena on otettava huomioon, kun metyylnaltreksonibromidia annetaan potilaille, joilla on tällainen sairaus tai jokin muu ruoansulatuskanavan seinämän eheyttä mahdollisesti heikentävä tila (esim. Crohnin tauti). Potilaiden vointia on seurattava vaikean, pitkittyvän tai pahenevan vatsakivun varalta, ja metyylnaltreksonibromidin käyttö on lopetettava, jos tätä oiretta ilmenee.

Opioidivieroitusoireet

Metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt opioidivieroitusoireita vastaavia oireita, kuten voimakasta hikoilua, vilunväristyksiä, oksentelua, vatsakipua, sydämentykytystä ja punastumista. Opioidivieroitusoireiden ja/tai analgesian heikentymisen riski voi suurentua, jos potilaalla on veri-aivoesteen häiriö. Tämä on otettava huomioon, kun metyylnaltreksonibromidia määrätään näille potilaille.

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti, eli se ei käytännössä sisällä natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyylinaltreksonibromidi ei vaikuta sytokromin P450 (CYP) isoentsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan. CYP-isoentsyymit metaboloivat metyylnaltreksonibromidia äärimmäisen vähän. *In vitro* -metaboliatutkimusten perusteella metyylnaltreksonibromidi ei estä CYP1A2-, CYP2E1-, CYP2B6-, CYP2A6-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP3A4-aktiivisuutta, mutta se estää CYP2D6-mallisubstraatin metaboliaa heikosti. Terveillä aikuisilla miehillä tehdyssä kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa ihon alle annettu

metyylinaltreksonibromidiannos 0,3 mg/kg ei vaikuttanut merkitsevästi CYP2D6:n substraatin dekstrometorfaanin metaboliaan.

Metyylinaltreksonibromidin ja orgaanisen kationisen transportterin (OCT)-estäjän välistä OCT-kuljettajaan liittyvää kahden lääkkeen välistä yhteisvaikutusmahdollisuutta tutkittiin 18 terveellä koehenkilöllä siten, että metyylinaltreksonibromidin kerta-annosten farmakokineettisiä profiileja verrattiin sekä ennen 400 mg:n suuruisten simetidiiniannosten toistuvaa annostelua että sen jälkeen. Metyylinaltreksonibromidin munuaispuhdistuma aleni toistuvan simetidiiniannostelun yhteydessä (tasolta 31 l/h tasolle 18 l/h). Kokonaispuhdistumaa tämä alensi kuitenkin vain vähän (tasolta 107 l/h tasolle 95 l/h). Simetidiinin toistuva annostelu ei siis aiheuttanut C_{max} :n lisäksi mitään merkityksellisiä muutoksia metyylinaltreksonibromidin AUC-arvoon.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja metyylinaltreksonibromidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta suurina annoksina (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Metyylinaltreksonibromidia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö metyylinaltreksonibromidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet metyylinaltreksonibromidin erittyvän maitoon. On päätettävä jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai jatketaanko/lopetetaanko metyylinaltreksonibromidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja metyylinaltreksonibromidihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Annoksella 150 mg/kg/päivä annetut Relistor-injektiot ihon alle heikensivät fertilitteettiä rotilla. Korkeintaan 25 mg/kg/päivä annokset (18 kertaa ihmisten altistus [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet fertilitettiin tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metyylinaltreksonibromidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Huimausta saattaa esiintyä, ja se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä haittavaikutuksia kaikilla lumekontrolloitujen tutkimusten kaikissa faaseissa kaikilla metyylinaltreksonibromidille altistuneilla potilailla olivat vatsakipu, pahoinvointi, ripuli ja ilmavaivat. Nämä reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittatapahtuman vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hermosto

Yleinen: huimaus

Yleinen: Opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden kaltaisia oireita (kuten vilunväreet, vapina, vuotava nenä, ihon kananliha, kuumat aallot, sydämentykytys, liikkahikoilu, oksentelu, vatsakipu)

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: Ruoansulatuskanavan perforaatio (ks. kohta 4.4)

Yleinen: Oksentelu

Hyvin yleinen: Vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ilmavaivat

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Pistoskohdan reaktio (kuten kirvely, polte, kipu, punoitus ja turvotus)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin ortostaattista hypotensiota, kun koehenkilöille annettiin 0,64 mg/kg laskimonsisäisenä bolusannoksena.

Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata ortostaattisen hypotension merkkien ja oireiden varalta, ja niistä tulee ilmoittaa lääkärille. Hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laksatiivit, perifeerisesti vaikuttavat opioidireseptoriantagonistit, ATC-koodi: A06AH01

Vaikutusmekanismi

Metyylinaltreksonibromidi on myy-reseptoriin sitoutuvien opioidien selektiivinen antagonisti. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet metyylinaltreksonibromidin olevan myy-opioidireseptoriantagonisti (inhibitiovakio $[K_i] = 28 \text{ nM}$), joka on kappa-opioidireseptorien suhteen 8 kertaa vähemmän potentti ($K_i = 230 \text{ nM}$) ja jonka affiniteetti delta-opioidireseptoreihin on huomattavan paljon pienempi.

Metyylinaltreksonibromidi on kvaternaariamiini, joten se läpäisee veri-aivoesteen huonosti. Tämä mahdollistaa metyylinaltreksonibromidin perifeerisen vaikutuksen myy-opioidiantagonistina ruoansulatuskanavan kaltaisissa kudoksissa ilman, että se vaikuttaa opioidivälitteisiin keskushermostoon kohdistuviin analgeettisiin vaikutuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Opioidien aiheuttama ummetus kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta kärsivillä aikuispotilailla (12 mg annos)

Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta kärsivillä potilailla osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Tutkimus 3356). Tässä tutkimuksessa potilaiden mediaani-ikä oli 49 vuotta (ikäjakauma 23-83); 60 % tutkittavista oli naisia. Suurimmalla osalla potilaista oli primaaridiagnoosina selkäkipu.

Tutkimuksessa 3356 verrattiin 4 viikon hoitokuuria metyylnaltreksonibromidilla annettuna 12 mg kerran vuorokaudessa tai annettuna 12 mg joka toinen päivä lumelääkkeeseen. 4 viikon kaksoissokkoutettua jaksoa seurasi 8 viikon avoin jakso, jonka aikana metyylnaltreksonibromidia käytettiin tarpeen mukaan, mutta ei säännöllisemmin kuin kerran vuorokaudessa. Kaksoissokkoutetun jakson aikana hoidettiin yhteensä 460 potilasta (12 mg metyylnaltreksonibromidia kerran vuorokaudessa, n=150, 12 mg metyylnaltreksonibromidia joka toinen vuorokausi, n=148, lumelääke, n=162). Potilaat olivat aikaisemmin kärsineet kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja käyttivät vakaita opioidiannoksia vastaten vähintään 50 mg morfiinia vuorokaudessa. Potilailla oli opioidien aiheuttama ummetus (< 3 ilman avustavaa lääkitystä tapahtunutta suolen toimintaa seulontakauden aikana). Potilaiden piti lopettaa kaikki aikaisemmat laksatiivihoidot.

Ensimmäinen yhteisprimaarinen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman avustavaa lääkitystä (rescue free bowel movement - RFBM) 4 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta ja toinen päätetapahtuma oli niiden aktiivisten injektoiden prosenttiosuus, jotka saivat aikaan suolen toiminnan ilman avustavaa lääkitystä 4 tunnin kuluessa kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Avustavasta lääkityksestä vapaa suolen toiminta määritettiin ilman laksatiivia tapahtuneena suolen toimintana edellisen 24 tunnin aikana.

Niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman laksatiivia 4 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta oli 34,2 % metyylnaltreksonibromidiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmän 9,9 %:iin ($p < 0,001$). Keskimääräinen suolen toiminnan ilman laksatiivia aiheuttaneen metyylnaltreksonibromidin prosenttiosuus 4 tunnin sisällä oli 28,9 % kerran vuorokaudessa annetulla annoksella ja 30,2 % joka toinen vuorokausi annetulla annoksella verrattuna vastaaviin lumelääkeannoksiin, jotka olivat 9,4 % ja 9,3 % ($p < 0,001$).

Tärkeimpänä sekundaarisena päätetapahtumana oleva korjattu keskimääräinen viikoittaisen ilman laksatiivia tapahtuneen suolen toiminnan muutos lähtötilanteesta oli 3,1 metyylnaltreksonibromidia 12 mg kerran vuorokaudessa saaneessa hoitoryhmässä, 2,1 metyylnaltreksonibromidia 12 mg joka toinen vuorokausi saaneessa hoitoryhmässä ja 1,5 lumelääkeryhmässä 4 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana. Ero metyylnaltreksonibromidin annoksella 12 mg kerran vuorokaudessa ja lumelääkkeen viikoittaisen 1,6 suolen toiminnan välillä on tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$) ja kliinisesti merkittävä.

Toinen sekundaarinen päätetapahtuma arvioi niiden potilaiden osuutta, joilla oli ≥ 3 avustavasta lääkityksestä vapaata suolen toimintaa 4 viikon kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Tämä saavutettiin 59 %:lla potilaista metyylnaltreksonibromidia 12 mg vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ($p < 0,001$ vs. lumelääke), 61 %:lla metyylnaltreksonibromidia 12 mg joka toinen vuorokausi saaneista ($p < 0,001$ vs. lumelääke) ja 38 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Lisäanalyysissä arvioitiin niiden potilaiden prosenttiosuutta, jotka saavuttivat ≥ 3 täydellistä avustavasta lääkityksestä vapaata suolen toimintaa viikossa ja ≥ 1 lisäyksen täydellisissä avustavasta lääkityksestä vapaissa suolen toimimisissa viikoittain vähintään 3 viikon aikana 4 hoitoviikon kuluessa. Tähän pääsi 28,7 % potilaista päivittäin 12 mg metyylnaltreksonibromidia saaneessa ryhmässä ($p < 0,001$ vs. lumelääke), 14,9 % metyylnaltreksonibromidia joka toinen päivä saaneista ($p = 0,012$ vs. lumelääke) ja 6,2 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Todisteita ei löytynyt eri sukupuolten eroavasta vaikutuksesta turvallisuuteen tai tehoon. Rodun vaikutusta ei voitu analysoida, koska tutkittavat olivat etupäässä valkoihoisia (90 %). Opioidin

vuorokausiannoksen mediaani ei vaihdellut merkitsevästi lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kipujanapisteissä ei tapahtunut kliinisesti oleellisia muutoksia lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Metyylinaltreksonibromidin käyttöä opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa ei ole arvioitu yli 48 viikkoa kestävässä kliinisissä tutkimuksissa.

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla aikuispotilailla

Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa palliatiivista hoitoa saavilla potilailla osoitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Mediaani-ikä näissä tutkimuksissa oli 68 vuotta (ikäjakauma 21–100 vuotta); 51 % tutkitavista oli naisia. Kummassakin tutkimuksessa potilailla oli pitkälle edennyt terminaalivaiheen sairaus ja lyhyt elinajanodote. Suurimmalla osalla oli primaaridiagnoosina parantumaton syöpä; muita primaaridiagnooseja olivat loppuvaiheen keuhkohtaumatauti/emfyseema, kardiovaskulaarisairaus/sydämen vajaatoiminta, Alzheimerin tauti/dementia, HIV/AIDS tai muu pitkälle edennyt sairaus. Potilailla oli ennen seulontaa opioidien aiheuttamaa ummetusta, joksi määriteltiin joko <3 suolen tyhjentymistä kuluneen viikon aikana tai ei yhtään suolen tyhjentymistä >2 päivään.

Tutkimuksessa 301 verrattiin metyylinaltreksonibromidin kaksoissokkoutettua ihonalaista 0,15 mg/kg kerta-annosta tai metyylinaltreksonibromidin 0,3 mg/kg kerta-annosta lumelääkkeeseen. Kaksoissokkoutettua annosta seurasi avoin 4 viikon annostelujakso, jolloin metyylinaltreksonibromidia sai käyttää tarvittaessa, mutta ei kuitenkaan enempää kuin 1 annos 24 tunnin kuluessa. Potilaat jatkoivat tavallista laksatiivihoidoan koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa hoidettiin yhteensä 154 potilasta (jotka saivat joko 0,15 mg/kg metyylinaltreksonibromidia, n = 47; 0,3 mg/kg metyylinaltreksonibromidia, n = 55; tai lumelääkettä, n = 52). Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa kaksoissokkoutetun tutkimuslääkeannoksen antamisesta. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi kaksoissokkoutettua tutkimuslääkeannosta seuraavien 4 tunnin kuluessa merkitsevästi paremmin (62 % annoksella 0,15 mg/kg ja 58 % annoksella 0,3 mg/kg) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (14 %); p<0,0001 kutakin annosta kohti verrattuna lumelääkkeeseen.

Tutkimuksessa 302 kaksoissokkoutettuja joka toinen päivä 2 viikon ajan annettuja ihonalaisia metyylinaltreksonibromidi-annoksia verrattiin lumelääkkeeseen. Ensimmäisellä viikolla (päivinä 1, 3, 5, 7), potilaat saivat joko 0,15 mg/kg metyylinaltreksonibromidia tai lumelääkettä. Toisella viikolla potilaalle annettavaksi suunniteltu annos voitiin suurentaa tasolle 0,30 mg/kg, jos potilaan suoli oli tyhjentynyt päivään 8 mennessä enintään 2 kertaa ilman lisälaksatiivia. Mikäli potilas ei sietänyt määrättyä annosta, oli annosta mahdollista alentaa milloin tahansa. 133 potilaan (62 metyylinaltreksonibromidi, 71 lumelääke) tiedot analysoitiin. Tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista päätetapahtumaa: niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen antamisesta, sekä niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa siitä, kun neljästä tutkimuslääkeannoksesta oli annettu vähintään kaksi. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi ensimmäistä annosta seuraavien 4 tunnin kuluessa paremmin (48 %) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (16 %); p<0,0001. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi ensimmäistä annosta seuraavien 4 tunnin kuluessa paremmin (52 %) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (9 %); p<0,0001 (Kuva 1). Ulosteen koostumus ei parantunut merkitsevästi potilailla, joiden uloste oli pehmeä ennen hoidon aloitusta.

Kummastakaan tutkimuksesta ei saatu näyttöä iän tai sukupuolen eroavaisuuksiin perustuvista vaikutuksista turvallisuuteen tai tehoon. Rodun vaikutusta ei voitu analysoida, koska tutkimusväestö koostui pääasiassa valkoihoisista (88 %).

Vasteen pysyvyys osoitettiin tutkimuksessa 302, jossa laksaation vastetaso oli vakaa annoksesta 1 annokseen 7 saakka kaksi viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun vaiheen ajan.

Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus osoitettiin myös avoimessa hoidossa, jota annettiin tutkimuksessa 301 päivästä 2 lähtien viikon 4 loppuun saakka, sekä kahdessa avoimessa jatkotutkimuksessa (301EXT ja 302EXT), joissa metyylinaltreksonibromidia annettiin tarvittaessa enintään 4 kuukauden ajan (vain 8 potilasta jatkoi hoitoa näin pitkään). Tutkimuksissa 301, 301EXT ja 302EXT vastaavasti kaikkiaan 136, 21 ja 82 potilasta sai vähintään yhden metyylinaltreksonibromidi-annoksen avoimesti. Relistoria annettiin keskimäärin 3,2 päivän välein (annosvälin keskivaihtelu oli 1 päivästä– 39 päivään).

Laksaation vastetaso säilyi koko jatkotutkimuksen ajan niillä potilailla, jotka jatkoivat hoitoa.

Metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla potilailla ei näissä tutkimuksissa todettu merkitsevää yhteyttä lähtötilanteen opioidiannoksen ja laksaatiovasteen välillä. Myöskään opioidin vuorokausiannoksen mediaani ei muuttunut merkitsevästi lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla. Kipujanapisteissä ei tapahtunut kliinisesti merkityksellisiä muutoksia lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Vaikutus sydämen repolarisaatioon

Kaksoisokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä EKG-tutkimuksessa 207 terveelle vapaaehtoiselle annettiin metyylinaltreksonibromidia ihonalaisina kerta-annoksina (0,15 mg/kg, 0,30 mg/kg ja 0,50 mg/kg). Tutkimuksessa ei todettu mitään merkkejä QT/QTc-välin pidentymisestä eikä saatu mitään näyttöä vaikutuksesta sekundaarisiin EKG-parametreihin tai aaltojen morfologiaan lumelääkkeeseen ja positiiviseen kontrolliin (400 mg moksifloksasiinia suun kautta) verrattaessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Metyylinaltreksonibromidi imeytyy nopeasti, ja ihonalaisen annostelun jälkeen huippupitoisuudet ($C_{\max}$) saavutetaan noin 0,5 tunnin kuluessa. $C_{\max}$ ja plasman AUC nousevat annosmuutoksen mukaisessa suhteessa, kun annosta nostetaan tasolta 0,15 mg/kg tasolle 0,5 mg/kg. Ihonalaisen 0,30 mg/kg annoksen absoluuttinen hyötyosuus laskimonsisäiseen 0,30 mg/kg:n annokseen verrattuna on 82 %.

Jakautuminen

Metyylinaltreksonibromidin jakautuminen kudoksiin on kohtalaista. Vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) on noin 1,1 l/kg. Tasapainodialyysillä määritettynä metyylinaltreksonibromidin sitoutuminen ihmisplasman proteiineihin on hyvin vähäistä (11,0–15,3 %).

Biotransformaatio

Metyylinaltreksonibromidin metaboloituminen ihmisillä on vaatimatonta eritteistä todettujen metyylinaltreksonibromidin metaboliittien määrän perusteella. Konversio metyyli-6-naltreksoli-isomeereiksi ja metyylinaltreksonisulfaatiksi on ilmeisesti metyylinaltreksonin ensisijainen metaboliareitti. Metyyli-6-naltreksoli-isomeerien antagonistivaikutus on jossakin määrin lähtöaineen vaikutusta heikompi ja niitä esiintyy plasmassa vain pieniä määriä noin 8 % plasman lääke- ja metaboliittimäärästä. Metyylinaltreksonisulfaatti on inaktiivinen metaboliitti, joka vastaa noin 25 % plasman lääke- ja metaboliittimäärästä. Metyylinaltreksonibromidin N-demetylaatio naltreksoniksi ei ole merkitsevää (noin 0,06 % potilaan saamasta annoksesta).

Eliminaatio

Metyylinaltreksoni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana vaikuttavana aineena. Noin puolet annoksesta erittyy virtsaan ja jonkin verran vähemmän ulosteisiin. Poistumisen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 8 tuntia.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievän ja kohtalaisen maksan vajaatoiminnan vaikutusta systeemiseen metyylnaltreksonibromidialtistukseen on kumpakin tutkittu kahdeksalla ChildPugh-luokan A ja B koehenkilöillä ja verrattu terveillä vapaaehtoisilla saatuihin tuloksiin. Tulokset eivät osoittaneet, että maksan vajaatoiminta vaikuttaisi olennaisesti metyylnaltreksonibromidin AUC-arvoon tai C_{max} -arvoon. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta metyylnaltreksonibromidin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimuksessa, jossa eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat vapaaehtoiset koehenkilöt saivat 0,30 mg/kg metyylnaltreksonibromidia kerta-annoksena, munuaisten vajaatoiminnalla todettiin olevan huomattava vaikutus metyylnaltreksonibromidin erittymiseen munuaisten kautta. Metyylinaltreksonibromidin munuaispuhdistuma pieneni munuaisten vajaatoiminnan pahetessa. Vaikea munuaisten vajaatoiminta pienensi metyylnaltreksonibromidin munuaispuhdistumaa 8–9-kertaisesti; tämä kuitenkin suurensi metyylnaltreksonibromidin kokonaisaltistuksen (AUC) vain kaksinkertaiseksi. C_{max} ei muuttunut merkitsevästi. Tutkimuksia ei ole tehty loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla dialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla.

Lapsipotilaat

Tutkimuksia ei ole tehty lapsipotilailla (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Iän ei todettu juurikaan vaikuttavan metyylnaltreksonibromidialtistukseen tutkimuksessa, jossa verrattiin laskimonsisäisen metyylnaltreksonibromidin kerta-annosten ja toistuvan annostelun farmakokineettisiä profiileja käyttämällä 24 mg annosta terveillä, nuorilla (18–45-vuotiailla; $n = 10$) ja iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla; $n = 10$) koehenkilöillä. Iäkkäillä keskimääräiset vakaan tilan C_{max} - ja AUC-arvot olivat 545 ng/ml ja 412 ng•h/ml eli noin 8,1 % ja 20 % suuremmat kuin nuorilla koehenkilöillä. Ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei siis suositella.

Sukupuoli

Sukupuolten välisiä merkitseviä eroja ei ole todettu.

Paino

Terveistä koehenkilöistä saatujen farmakokineettisten tietojen yhteisanalyysi osoitti, että mg/kg mukaan säädettävän metyylnaltreksonibromidiannoksen altistus suureni henkilön painon noustessa. Keskimääräinen metyylnaltreksonibromidialtistus annoksella 0,15 mg/kg painon ollessa 38–114 kg oli 179 (vaihteluväli = 139–240) ng•h/ml. Tämä altistus annokselle 0,15 mg/kg voidaan saavuttaa painovyöhykkeeseen perustuvalla annossäädöllä käyttämällä annosta 8 mg potilaan painon ollessa vähintään 38 kg ja enintään 62 kg, ja annosta 12 mg potilaan painon ollessa 62 kg–114 kg. Keskimääräiseksi altistustasoksi saadaan tällöin 187 (vaihteluväli = 148–220) ng•h/ml. Lisäksi analyysi osoitti, että annos 8 mg potilaan painon ollessa 38 kg–62 kg ja annos 12 mg potilaan painon ollessa 62 kg–114 kg vastaavat keskimääräisiä annoksia 0,16 (vaihteluväli = 0,21–0,13) mg/kg ja 0,16 (vaihteluväli = 0,19–0,11) mg/kg, mikä perustuu tutkimuksiin 301 ja 302 osallistuneiden potilaiden painojakaumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja mahdollista karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa

erityiseen vaaraan ihmisille. Joissakin ei-kliinisissä tutkimuksissa koirilla valmisteen todettiin aiheuttavan sydämeen kohdistuvia vaikutuksia (aktiopotentiaalin pitenemistä Purkinjen säikeissä tai QTc-välin pitenemistä). Tämän vaikutuksen mekanismeja ei tunneta, mutta se ei nähtävästi vaikuta ihmisen sydämen kaliumionikanaviin (hERG).

Ihonalaiset Relistor-injektiot annoksella 150 mg/kg/vrk alensivat rottien hedelmällisyyttä. Annokset aina 25 mg/kg/vrk saakka (18-kertainen altistus verrattuna ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet hedelmällisyyteen eivätkä yleiseen lisääntymiskykyyn.

Näyttöä teratogeenisuudesta rotilla tai kaniineilla ei saatu. Ihonalaiset Relistor-injektiot annoksella 150/100 mg/kg/vrk alensivat poikasten syntymäpainoa rotilla. Annokset aina 25 mg/kg/vrk saakka (18-kertainen altistus verrattuna ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet synnytykseen, syntymään tai poikasten eloonjääntiin ja kasvuun.

Metyylinaltreksonibromidi erittyy imettävien rottien maitoon.

Nuorilla rotilla ja koirilla on tehty tutkimuksia. Suonensisäisen metyylnaltreksonibromidi-injektion jälkeen nuoret rotat olivat aikuisia rottia herkempiä metyylnaltreksonin toksisuudelle. Kun nuorille rotille annosteltiin metyylnaltreksonibromidia suonensisäisesti 13 viikon ajan, niillä esiintyi kliinisesti havaittavia haittoja (kouristelua sekä hengitysvaikeuksia) pienemmillä annoksilla (≥ 3 mg/kg/vrk) ja vähäisemmällä altistuksella (5,4-kertainen altistus verrattuna aikuisten ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,15 mg/kg ihon alle) kuin aikuisilla rotilla (vastaava toksisuus tuli esiin annoksella 20 mg/kg/vrk). Kun nuorille rotille annettiin 1 mg/kg/vuorokaudessa ja aikuisille rotille annettiin 5 mg/kg/vuorokaudessa, ei haittavaikutuksia esiintynyt. Nuorien rottien saama altistus vastaa 1,6-kertaisesti aikuisen ihmisen altistusta (AUC) 0,15 mg/kg ihonalaisesti annosteltuna ja aikuisilla rotilla vastaavasti 7,8-kertaisesti.

Kun metyylnaltreksonibromidia annosteltiin suonensisäisesti 13 viikon ajan, samankaltaista toksisuutta esiintyi sekä nuorilla että aikuisilla koirilla. Nuorilla ja aikuisilla koirilla todettiin kliinisiä merkkejä CNS-toksisuudesta ja QTc-ajan pidentymisestä, kun niille annosteltiin metyylnaltreksonibromidia 20 mg/kg/vrk. Haittavaikutuksia ei esiintynyt nuorilla tai aikuisilla koirilla, kun niille annettiin 5 mg/kg/vuorokaudessa, joka vastaa 44-kertaisesti aikuisen ihmisen altistusta (AUC) 0,15 mg/kg ihonalaisesti annosteltuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumkalsiumedetaatti
Glysiinihydrokloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,4 ml injektionestettä.

Kirkas lasinen esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa neula ruostumattomasta teräksestä, muovinen mäntä ja polypropyleeninen neulansuojus.

Pakkauksessa on 4, 7, 8 tai 10 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/463/007
EU/1/08/463/006
EU/1/08/463/005
EU/1/08/463/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 2. heinäkuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. toukokuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relistor 12 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,6 ml:n esitäftetyssä ruiskussa- sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.
Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg metyylinaltreksonibromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos, jossa ei näy juuri lainkaan hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Relistor on tarkoitettu opioidien aiheuttaman ummtuksen hoitoon vähintään 18-vuotiailla aikuispotilailla, kun laksatiiveilla saavutettu vaste on riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Opioidien aiheuttama ummetus kroonisesta kivusta kärsivillä aikuispotilailla (paitsi palliatiivista hoitoa saavilla pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla potilailla)

Metyylinaltreksonibromidin suositeltu annos on 12 mg (0,6 ml liuosta) ihon alle tarpeen mukaan, annettuna vähintään 4 annoksena viikossa, korkeintaan kerran vuorokaudessa (7 annosta viikossa).

Näillä potilailla on hoito tavanomaisella laksatiivilla lopetettava, kun Relistor-hoito aloitetaan (ks. kohta 5.1).

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla aikuispotilailla (palliatiivista hoitoa saavilla potilailla)

Metyylinaltreksonibromidin suositusannos on 8 mg (0,4 ml liuosta) (potilaille, joiden paino on 38–61 kg) tai 12 mg (0,6 ml liuosta) (potilaille, joiden paino on 62–114 kg).

Lääke annetaan yleensä kerta-annoksina joka toinen päivä. Annosväliä voidaan myös pidentää kliinisen tarpeen mukaan.

Potilaalle saa antaa kaksi perättäistä annosta 24 tunnin välein vain siinä tapauksessa, että ensimmäisen päivän annoksella ei ole saavutettu vastetta (suolen toiminta).

Potilaat, jotka painavat alle 38 kg tai yli 114 kg, tulee käyttää Relistor injektiopulloja, koska suositeltua mg/kg annosta ei ole mahdollista annostella tarkasti esitäftetyllä ruiskulla.

Palliatiivista hoitoa saavilla potilailla Relistor lisätään tavanomaiseen laksatiivihoitoon (ks.kohta 5.1).

Erityisryhmät

Läkkäät potilaat

Ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei suositella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), metyylynaltreksonin annostusta tulee pienentää 12 mg:sta 8 mg:aan (0,4 ml liuosta), mikäli potilaan paino on 62–114 kg. Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden paino on alle 62 kg tai yli 114 kg (ks. osa 5.2), mg/kg-annostusta on pienennettävä 50 %. Näiden potilaiden tulee käyttää Relistor injektiopulloja esitetytten ruiskujen sijasta. Tietoja ei ole saatavana dialyysipotilaista, jotka sairastavat loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa, eikä metyylynaltreksonibromidin käyttöä suositella näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Tietoja ei ole saatavana potilaista, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C), eikä metyylynaltreksonibromidin käyttöä suositella näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Metyylynaltreksonibromidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Relistor annetaan ihonalaisena injektiona.

Pistoskohdan vaihtelu on suositeltavaa. Älä pistä alueille, joilla iho on herkkä, mustelmilla, punainen tai kova. Vältä arpisia tai raskausarpisia alueita.

Relistor-injektio on suositeltavaa antaa jollekin seuraavista kolmesta ihoalueesta: reisien yläosat, vatsa ja olkavarret.

Relistor-injektiot voidaan antaa ruokailuajoista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Metyylynaltreksonibromidin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan mekaaninen ruoansulatuskanavan tukos, jotka kuuluvat toistuvien obstruktioiden riskiryhmään tai joilla on leikkaushoitoa vaativa akuutti vatsa, sillä ruoansulatuskanavan perforaatio on mahdollinen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeusaste ja pahenevat oireet

Potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan vakavista, jatkuvista ja/tai pahenevista oireista välittömästi.

Jos hoidon aikana esiintyy vaikeaa tai pitkittynyttä ripulia, potilasta tulee kehottaa lopettamaan metyylynaltreksonibromidihoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä.

Ummetus, joka ei liity opioidien käyttöön

Metyylynaltreksonibromidin vaikutusta on tutkittu potilailla, joilla on opioidien aiheuttamaa ummetusta. Siksi Relistoria ei pidä käyttää ummetuksen hoitoon potilailla, joiden ummetus ei liity opioidien käyttöön.

Nopeasti käynnistyvä suolen toiminta

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella metyylinaltreksonibromidihoito voi käynnistää suolen toiminnan nopeasti (keskimäärin 30–60 minuutin kuluessa).

Hoidon kesto

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyt sairautta sairastavilla aikuispotilailla

Pitkälle edennyt sairautta sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa metyylinaltreksonibromidihoitoa on tutkittu enimmillään 4 kuukauden ajan, joten lääkkeen käyttöaika tulee pitää lyhyenä (ks. kohta 5.1).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Metyylinaltreksonibromidia ei pidä antaa potilaille, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai dialyysihoitoa edellyttävää loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan sairaudet ja ruoansulatuskanavan perforaatio

Metyylinaltreksonibromidia on käytettävä harkiten potilailla, joilla on tai joilla epäillään ruoansulatuskanavan leesioita.

Metyylinaltreksonibromidin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kolostooma, peritoneaalikatetri, akuutti divertikuliitti tai ulostetukkeuma, joten Relistoria tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on havaittu ruoansulatuskanavan perforaatiota metyylinaltreksonibromidia käyttäneillä potilailla, joilla on ollut jokin tila, johon voi liittyä paikallista tai diffuusia ruoansulatuskanavan seinämän rakenteellisen eheyden heikkenemistä (esim. peptinen haavaumatauti, pseudo-obstruktio [Ogilvien oireyhtymä], divertikuloosi, infiltroiva ruoansulatuskanavan maligniteetti tai etäpesäkkeitä vatsakalvolla). Riski-hyötyprofiili kokonaisuutena on otettava huomioon, kun metyylinaltreksonibromidia annetaan potilaille, joilla on tällainen sairaus tai jokin muu ruoansulatuskanavan seinämän eheyttä mahdollisesti heikentävä tila (esim. Crohnin tauti). Potilaiden vointia on seurattava vaikean, pitkittyvän tai pahenevan vatsakivun varalta, ja metyylinaltreksonibromidin käyttö on lopetettava, jos tätä oiretta ilmenee.

Opioidivieroitusoireet

Metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt opioidivieroitusoireita vastaavia oireita, kuten voimakasta hikoilua, vilunväristyksiä, oksentelua, vatsakipua, sydämentykytystä ja punastumista. Opioidivieroitusoireiden ja/tai analgesian heikentymisen riski voi suurentua, jos potilaalla on veri-aivoesteen häiriö. Tämä on otettava huomioon, kun metyylinaltreksonibromidia määrätään näille potilaille.

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti, eli se ei käytännössä sisällä natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyylinaltreksonibromidi ei vaikuta sytokromin P450 (CYP) isoentsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan. CYP-isoentsyymit metaboloivat metyylinaltreksonibromidia äärimmäisen vähän. *In vitro* -metaboliatutkimusten perusteella metyylinaltreksonibromidi ei estä CYP1A2-, CYP2E1-, CYP2B6-, CYP2A6-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP3A4-aktiivisuutta, mutta se estää CYP2D6-mallisubstraatin metaboliaa heikosti. Terveillä aikuisilla miehillä tehdyssä kliinisessä lääkinteraktiotutkimuksessa ihon alle annettu metyylinaltreksonibromidiannos 0,3 mg/kg ei vaikuttanut merkittävästi CYP2D6:n substraatin dekstrometorfaanin metaboliaan.

Metyylinaltreksonibromidin ja orgaanisen kationisen transportterin (OCT)-estäjän välistä OCT-kuljettajaan liittyvää kahden lääkkeen välistä yhteisvaikutusmahdollisuutta tutkittiin 18 terveellä

koehenkilöllä siten, että metyylinaltreksonibromidin kerta-annosten farmakokineettisiä profiileja verrattiin sekä ennen 400 mg:n suuruisen simetidiiniannosten toistuvaa annostelua että sen jälkeen. Metyylinaltreksonibromidin munuaispuhdistuma aleni toistuvan simetidiiniannostelun yhteydessä (tasolta 31 l/h tasolle 18 l/h). Kokonaispuhdistumaa tämä alensi kuitenkin vain vähän (tasolta 107 l/h tasolle 95 l/h). Simetidiinin toistuva annostelu ei siis aiheuttanut C_{max} :n lisäksi mitään merkityksellisiä muutoksia metyylinaltreksonibromidin AUC-arvoon.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja metyylinaltreksonibromidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta suurina annoksina (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Metyylinaltreksonibromidia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö metyylinaltreksonibromidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet metyylinaltreksonibromidin erittyvän maitoon. On päätettävä jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta vai jatketaanko/lopetetaanko metyylinaltreksonibromidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja metyylinaltreksonibromidihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Annoksella 150 mg/kg/päivä annetut Relistor-injektiot ihon alle heikensivät fertilitteettiä rotilla. Korkeintaan 25 mg/kg/päivä annokset (18 kertaa ihmisten altistus [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet fertilitettiin tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metyylinaltreksonibromidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Huimausta saattaa esiintyä, ja se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä haittavaikutuksia kaikilla lumekontrolloitujen tutkimusten kaikissa faaseissa kaikilla metyylinaltreksonibromidille altistuneilla potilailla olivat vatsakipu, pahoinvointi, ripuli ja ilmavaivat. Nämä reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittatapahtuman vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hermosto

Yleinen: huimaus

Yleinen: Opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden kaltaisia oireita (kuten vilunväreet, vapina, vuotava nenä, ihon kananliha, kuumat aallot, sydämentykytys, liikkahikoilu, oksentelu, vatsakipu)

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: Ruoansulatuskanavan perforaatio (ks. kohta 4.4)

Yleinen: Oksentelu

Hyvin yleinen: Vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ilmavaivat

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Pistoskohdan reaktio (kuten kirvely, polte, kipu, punoitus ja turvotus)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin ortostaattista hypotensiota, kun koehenkilöille annettiin 0,64 mg/kg laskimonsisäisenä bolusannoksena.

Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata ortostaattisen hypotension merkkien ja oireiden varalta, ja niistä tulee ilmoittaa lääkärille. Hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laksatiivit, perifeerisesti vaikuttavat opioidireseptoriantagonistit, ATC-koodi: A06AH01

Vaikutusmekanismi

Metyylinaltreksonibromidi on myy-reseptoriin sitoutuvien opioidien selektiivinen antagonisti. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet metyylinaltreksonibromidin olevan myy-opioidireseptoriantagonisti (inhibitiovakio $[K_i] = 28 \text{ nM}$), joka on kappa-opioidireseptorien suhteen 8 kertaa vähemmän potentti ($K_i = 230 \text{ nM}$) ja jonka affiniteetti delta-opioidireseptoreihin on huomattavan paljon pienempi.

Metyylinaltreksonibromidi on kvaternaariamiini, joten se läpäisee veri-aivoesteen huonosti. Tämä mahdollistaa metyylinaltreksonibromidin perifeerisen vaikutuksen myy-opioidiantagonistina ruoansulatuskanavan kaltaisissa kudoksissa ilman, että se vaikuttaa opioidivälitteisiin keskushermostoon kohdistuviin analgeettisiin vaikutuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Opioidien aiheuttama ummetus kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta kärsivillä aikuispotilailla
Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta kärsivillä potilailla osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Tutkimus 3356). Tässä tutkimuksessa potilaiden mediaani-ikä oli 49 vuotta (ikäjakauma 23-83); 60 % tutkittavista oli naisia. Suurimmalla osalla potilaista oli primaaridiagnoosina selkäkipu.

Tutkimuksessa 3356 verrattiin 4 viikon hoitokuuria metyylinaltreksonibromidilla annettuna 12 mg kerran vuorokaudessa tai annettuna 12 mg joka toinen päivä lumelääkkeeseen. 4 viikon kaksoissokkoutettua jaksoa seurasi 8 viikon avoin jakso, jonka aikana metyylinaltreksonibromidia käytettiin tarpeen mukaan, mutta ei säännöllisemmin kuin kerran vuorokaudessa. Kaksoissokkoutetun jakson aikana hoidettiin yhteensä 460 potilasta (12 mg metyylinaltreksonibromidia kerran vuorokaudessa, n=150, 12 mg metyylinaltreksonibromidia joka toinen vuorokausi, n=148, lumelääke, n=162). Potilaat olivat aikaisemmin kärsineet kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja käyttivät vakaita opioidiannoksia vastaten vähintään 50 mg morfiinia vuorokaudessa. Potilailla oli opioidien aiheuttama ummetus (< 3 ilman avustavaa lääkitystä tapahtunutta suolen toimintaa seulontakauden aikana). Potilaiden piti lopettaa kaikki aikaisemmat laksatiivihoidot.

Ensimmäinen yhteisprimaarinen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman avustavaa lääkitystä (rescue free bowel movement - RFBM) 4 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta ja toinen päätetapahtuma oli niiden aktiivisten injektoiden prosenttiosuus, jotka saivat aikaan suolen toiminnan ilman avustavaa lääkitystä 4 tunnin kuluessa kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Avustavasta lääkityksestä vapaa suolen toiminta määritettiin ilman laksatiivia tapahtuneena suolen toimintana edellisen 24 tunnin aikana.

Niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman laksatiivia 4 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta oli 34,2 % metyylinaltreksonibromidiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmän 9,9 %:iin ($p < 0,001$). Keskimääräinen suolen toiminnan ilman laksatiivia aiheuttaneen metyylinaltreksonibromidin prosenttiosuus 4 tunnin sisällä oli 28,9 % kerran vuorokaudessa annetulla annoksella ja 30,2 % joka toinen vuorokausi annetulla annoksella verrattuna vastaaviin lumelääkeannoksiin, jotka olivat 9,4 % ja 9,3 % ($p < 0,001$).

Tärkeimpänä sekundaarisena päätetapahtumana oleva korjattu keskimääräinen viikoittaisen ilman laksatiivia tapahtuneen suolen toiminnan muutos lähtötilanteesta oli 3,1 metyylinaltreksonibromidia 12 mg kerran vuorokaudessa saaneessa hoitoryhmässä, 2,1 metyylinaltreksonibromidia 12 mg joka toinen vuorokausi saaneessa hoitoryhmässä ja 1,5 lumelääkeryhmässä 4 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana. Ero metyylinaltreksonibromidin annoksella 12 mg kerran vuorokaudessa ja lumelääkkeen viikoittaisen 1,6 suolen toiminnan välillä on tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$) ja kliinisesti merkittävä.

Toinen sekundaarinen päätetapahtuma arvioi niiden potilaiden osuutta, joilla oli ≥ 3 avustavasta lääkityksestä vapaata suolen toimintaa 4 viikon kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Tämä saavutettiin 59 %:lla potilaista metyylinaltreksonibromidia 12 mg vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ($p < 0,001$ vs. lumelääke), 61 %:lla metyylinaltreksonibromidia 12 mg joka toinen vuorokausi saaneista ($p < 0,001$ vs. lumelääke) ja 38 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Lisäanalyysissä arvioitiin niiden potilaiden prosenttiosuutta, jotka saavuttivat ≥ 3 täydellistä avustavasta lääkityksestä vapaata suolen toimintaa viikossa ja ≥ 1 lisäyksen täydellisissä avustavasta lääkityksestä vapaissa suolen toimimisissa viikoittain vähintään 3 viikon aikana 4 hoitoviikon kuluessa. Tähän pääsi 28,7 % potilaista päivittäin 12 mg metyylinaltreksonibromidia saaneessa ryhmässä ($p < 0,001$ vs. lumelääke), 14,9 % metyylinaltreksonibromidia joka toinen päivä saaneista ($p = 0,012$ vs. lumelääke) ja 6,2 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Todisteita ei löytynyt eri sukupuolten eroavasta vaikutuksesta turvallisuuteen tai tehoon. Rodun vaikutusta ei voitu analysoida, koska tutkittavat olivat etupäässä valkoihoisia (90 %). Opioidin vuorokausiannoksen mediaani ei vaihdellut merkitsevästi lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kipujanapisteissä ei tapahtunut kliinisesti oleellisia muutoksia lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Metyylinaltreksonibromidin käyttöä opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa ei ole arvioitu yli 48 viikkoa kestävässä kliinisissä tutkimuksissa.

Opioidien aiheuttama ummetus pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla aikuispotilailla

Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa palliatiivista hoitoa saavilla potilailla osoitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Mediaani-ikä näissä tutkimuksissa oli 68 vuotta (ikäjakauma 21–100 vuotta); 51 % tutkitavista oli naisia. Kummassakin tutkimuksessa potilailla oli pitkälle edennyt terminaalivaiheen sairaus ja lyhyt elinajanodote. Suurimmalla osalla oli primaaridiagnoosina parantumaton syöpä; muita primaaridiagnooseja olivat loppuvaiheen keuhkohtaumatauti/emfyseema, kardiovaskulaarisairaus/sydämen vajaatoiminta, Alzheimerin tauti/dementia, HIV/AIDS tai muu pitkälle edennyt sairaus. Potilailla oli ennen seulontaa opioidien aiheuttamaa ummetusta, joksi määriteltiin joko <3 suolen tyhjentymistä kuluneen viikon aikana tai ei yhtään suolen tyhjentymistä >2 päivään.

Tutkimuksessa 301 verrattiin metyylinaltreksonibromidin kaksoissokkoutettua ihonalaista 0,15 mg/kg kerta-annosta tai metyylinaltreksonibromidin 0,3 mg/kg kerta-annosta lumelääkkeeseen. Kaksoissokkoutettua annosta seurasi avoin 4 viikon annostelujakso, jolloin metyylinaltreksonibromidia sai käyttää tarvittaessa, mutta ei kuitenkaan enempää kuin 1 annos 24 tunnin kuluessa. Potilaat jatkoivat tavallista laksatiivihoidoan koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa hoidettiin yhteensä 154 potilasta (jotka saivat joko 0,15 mg/kg metyylinaltreksonibromidia, n = 47; 0,3 mg/kg metyylinaltreksonibromidia, n = 55; tai lumelääkettä, n = 52). Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa kaksoissokkoutetun tutkimuslääkeannoksen antamisesta. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi kaksoissokkoutettua tutkimuslääkeannosta seuraavien 4 tunnin kuluessa merkitsevästi paremmin (62 % annoksella 0,15 mg/kg ja 58 % annoksella 0,3 mg/kg) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (14 %); p<0,0001 kutakin annosta kohti verrattuna lumelääkkeeseen.

Tutkimuksessa 302 kaksoissokkoutettuja joka toinen päivä 2 viikon ajan annettuja ihonalaisia metyylinaltreksonibromidi-annoksia verrattiin lumelääkkeeseen. Ensimmäisellä viikolla (päivinä 1, 3, 5, 7), potilaat saivat joko 0,15 mg/kg metyylinaltreksonibromidia tai lumelääkettä. Toisella viikolla potilaalle annettavaksi suunniteltu annos voitiin suurentaa tasolle 0,30 mg/kg, jos potilaan suoli oli tyhjentynyt päivään 8 mennessä enintään 2 kertaa ilman lisälaksatiivia. Mikäli potilas ei sietänyt määrättyä annosta, oli annosta mahdollista alentaa milloin tahansa. 133 potilaan (62 metyylinaltreksonibromidi, 71 lumelääke) tiedot analysoitiin. Tutkimuksessa oli kaksi ensisijaista päätetapahtumaa: niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen antamisesta, sekä niiden potilaiden osuus, joiden suoli toimi ilman lisälaksatiivia 4 tunnin kuluessa siitä, kun neljästä tutkimuslääkeannoksesta oli annettu vähintään kaksi. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi ensimmäistä annosta seuraavien 4 tunnin kuluessa paremmin (48 %) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (16 %); p<0,0001. Metyylinaltreksonibromidia saaneiden potilaiden suoli toimi ensimmäistä annosta seuraavien 4 tunnin kuluessa paremmin (52 %) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden (9 %); p<0,0001 (Kuva 1). Ulosteen koostumus ei parantunut merkitsevästi potilailla, joiden uloste oli pehmeä ennen hoidon aloitusta.

Kummastakaan tutkimuksesta ei saatu näyttöä iän tai sukupuolen eroavaisuuksiin perustuvista vaikutuksista turvallisuuteen tai tehoon. Rodun vaikutusta ei voitu analysoida, koska tutkimusväestö koostui pääasiassa valkoihoisista (88 %).

Vasteen pysyvyys osoitettiin tutkimuksessa 302, jossa laksation vastetaso oli vakaa annoksesta 1 annokseen 7 saakka kaksi viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun vaiheen ajan.

Metyylinaltreksonibromidin teho ja turvallisuus osoitettiin myös avoimessa hoidossa, jota annettiin tutkimuksessa 301 päivästä 2 lähtien viikon 4 loppuun saakka, sekä kahdessa avoimessa jatkotutkimuksessa (301EXT ja 302EXT), joissa metyylinaltreksonibromidia annettiin tarvittaessa enintään 4 kuukauden ajan (vain 8 potilasta jatkoi hoitoa näin pitkään). Tutkimuksissa 301, 301EXT ja 302EXT vastaavasti kaikkiaan 136, 21 ja 82 potilasta sai vähintään yhden metyylinaltreksonibromidi-

annoksen avoimesti. Relistoria annettiin keskimäärin 3,2 päivän välein (annosvälin keskivaihtelu oli 1 päivästä– 39 päivään).

Laksaation vastetaso säilyi koko jatkotutkimuksen ajan niillä potilailla, jotka jatkoivat hoitoa.

Metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla potilailla ei näissä tutkimuksissa todettu merkitsevää yhteyttä lähtötilanteen opioidiannoksen ja laksaatiovasteen välillä. Myöskään opioidin vuorokausiannoksen mediaani ei muuttunut merkitsevästi lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla. Kipujanapisteissä ei tapahtunut kliinisesti merkityksellisiä muutoksia lähtötilanteesta metyylinaltreksonibromidihoitoa saaneilla eikä lumelääkettä saaneilla potilailla.

Vaikutus sydämen repolarisaatioon

Kaksoisokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä EKG-tutkimuksessa 207 terveelle vapaaehtoiselle annettiin metyylinaltreksonibromidia ihonalaisina kerta-annoksina (0,15 mg/kg, 0,30 mg/kg ja 0,50 mg/kg). Tutkimuksessa ei todettu mitään merkkejä QT/QTc-välin pidentymisestä eikä saatu mitään näyttöä vaikutuksesta sekundaarisiin EKG-parametreihin tai aaltojen morfologiaan lumelääkkeeseen ja positiiviseen kontrolliin (400 mg moksifloksasiinia suun kautta) verrattaessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Metyylinaltreksonibromidi imeytyy nopeasti, ja ihonalaisen annostelun jälkeen huippupitoisuudet (C_{max}) saavutetaan noin 0,5 tunnin kuluessa. C_{max} ja plasman AUC nousevat annosmuutoksen mukaisessa suhteessa, kun annosta nostetaan tasolta 0,15 mg/kg tasolle 0,5 mg/kg. Ihonalaisen 0,30 mg/kg annoksen absoluuttinen hyötyosuus laskimonsisäiseen 0,30 mg/kg:n annokseen verrattuna on 82 %.

Jakautuminen

Metyylinaltreksonibromidin jakautuminen kudoksiin on kohtalaista. Vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) on noin 1,1 l/kg. Tasapainodialyysillä määritettynä metyylinaltreksonibromidin sitoutuminen ihmisplasman proteiineihin on hyvin vähäistä (11,0–15,3 %).

Biotransformaatio

Metyylinaltreksonibromidin metaboloituminen ihmisillä on vaatimatonta eritteistä todettujen metyylinaltreksonibromidin metaboliittien määrän perusteella. Konversio metyyli-6-naltreksoli-isomeereiksi ja metyylinaltreksonisulfaatiksi on ilmeisesti metyylinaltreksonin ensisijainen metaboliareitti. Metyyli-6-naltreksoli-isomeerien antagonistivaikutus on jossakin määrin lähtöaineen vaikutusta heikompi ja niitä esiintyy plasmassa vain pieniä määriä noin 8 % plasman lääke- ja metaboliittimäärästä. Metyylinaltreksonisulfaatti on inaktiivinen metaboliitti, joka vastaa noin 25 % plasman lääke- ja metaboliittimäärästä. Metyylinaltreksonibromidin N-demetylaatio naltreksoniksi ei ole merkitsevää (noin 0,06 % potilaan saamasta annoksesta).

Eliminaatio

Metyylinaltreksoli eliminoituu pääasiassa muuttumattomana vaikuttavana aineena. Noin puolet annoksesta erittyy virtsaan ja jonkin verran vähemmän ulosteisiin. Poistumisen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 8 tuntia.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievän ja kohtalaisen maksan vajaatoiminnan vaikutusta systeemiseen metyylinaltreksonibromidialtistukseen on kumpaaikin tutkittu kahdeksalla ChildPugh-luokan A ja B koehenkilöillä ja verrattu terveillä vapaaehtoisilla saatuihin tuloksiin. Tulokset eivät osoittaneet, että maksan vajaatoiminta vaikuttaisi olennaisesti metyylinaltreksonibromidin AUC-arvoon tai $C_{\max}$ -arvoon. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta metyylinaltreksonibromidin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimuksessa, jossa eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat vapaaehtoiset koehenkilöt saivat 0,30 mg/kg metyylinaltreksonibromidia kerta-annoksena, munuaisten vajaatoiminnalla todettiin olevan huomattava vaikutus metyylinaltreksonibromidin erittymiseen munuaisten kautta.

Metyylinaltreksonibromidin munuaispuhdistuma pieneni munuaisten vajaatoiminnan pahetessa. Vaikea munuaisten vajaatoiminta pienensi metyylinaltreksonibromidin munuaispuhdistumaa 8–9-kertaisesti; tämä kuitenkin suurensi metyylinaltreksonibromidin kokonaisaltistuksen (AUC) vain kaksinkertaiseksi. $C_{\max}$ ei muuttunut merkitsevästi. Tutkimuksia ei ole tehty loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla dialyysihoidoa tarvitsevilla potilailla.

Lapsipotilaat

Tutkimuksia ei ole tehty lapsipotilailla (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Ään ei todettu juurikaan vaikuttavan metyylinaltreksonibromidialtistukseen tutkimuksessa, jossa verrattiin laskimonsisäisen metyylinaltreksonibromidin kerta-annosten ja toistuvan annostelun farmakokineettisiä profiileja käyttämällä 24 mg annosta terveillä, nuorilla (18–45-vuotiailla; n = 10) ja iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla; n = 10) koehenkilöillä. Iäkkäillä keskimääräiset vakaan tilan $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat 545 ng/ml ja 412 ng•h/ml eli noin 8,1 % ja 20 % suuremmat kuin nuorilla koehenkilöillä. Ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei siis suositella.

Sukupuoli

Sukupuolten välisiä merkitseviä eroja ei ole todettu.

Paino

Terveistä koehenkilöistä saatujen farmakokineettisten tietojen yhteisanalyysi osoitti, että mg/kg mukaan säädetävän metyylinaltreksonibromidiannoksen altistus suureni henkilön painon noustessa. Keskimääräinen metyylinaltreksonibromidialtistus annoksella 0,15 mg/kg painon ollessa 38–114 kg oli 179 (vaihteluväli = 139–240) ng•h/ml. Tämä altistus annokselle 0,15 mg/kg voidaan saavuttaa painovyöhykkeeseen perustuvalla annossäädöllä käyttämällä annosta 8 mg potilaan painon ollessa vähintään 38 kg ja enintään 62 kg, ja annosta 12 mg potilaan painon ollessa 62 kg–114 kg. Keskimääräiseksi altistustasoksi saadaan tällöin 187 (vaihteluväli = 148–220) ng•h/ml. Lisäksi analyysi osoitti, että annos 8 mg potilaan painon ollessa 38 kg–62 kg ja annos 12 mg potilaan painon ollessa 62 kg–114 kg vastaavat keskimääräisiä annoksia 0,16 (vaihteluväli = 0,21–0,13) mg/kg ja 0,16 (vaihteluväli = 0,19–0,11) mg/kg, mikä perustuu tutkimuksiin 301 ja 302 osallistuneiden potilaiden painojakaumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja mahdollista karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Joissakin ei-kliinisissä tutkimuksissa koirilla valmisteen todettiin aiheuttavan sydämeen kohdistuvia vaikutuksia (aktiopotentiaalin pitenemistä Purkinjen säikeissä tai QTc-välin pitenemistä). Tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta, mutta se ei nähtävästi vaikuta ihmisen sydämen kaliumionikanaviin (hERG).

Ihonalaiset Relistor-injektiot annoksella 150 mg/kg/vrk alensivat rottien hedelmällisyyttä. Annokset aina 25 mg/kg/vrk saakka (18-kertainen altistus verrattuna ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet hedelmällisyyteen eivätkä yleiseen lisääntymiskykyyn.

Näyttöä teratogeenisuudesta rotilla tai kaniineilla ei saatu. Ihonalaiset Relistor-injektiot annoksella 150/100 mg/kg/vrk alensivat poikasten syntymäpainoa rotilla. Annokset aina 25 mg/kg/vrk saakka (18-kertainen altistus verrattuna ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,3 mg/kg ihon alle) eivät vaikuttaneet synnytykseen, syntymään tai poikasten eloonjääntiin ja kasvuun.

Metyylinaltreksonibromidi erittyy imettävien rottien maitoon.

Nuorilla rotilla ja koirilla on tehty tutkimuksia. Suonensisäisen metyylinaltreksonibromidi-injektion jälkeen nuoret rotat olivat aikuisia rottia herkempiä metyylinaltreksonin toksisuudelle. Kun nuorille rotille annosteltiin metyylinaltreksonibromidia suonensisäisesti 13 viikon ajan, niillä esiintyi kliinisesti havaittavia haittoja (kouristelua sekä hengitysvaikeuksia) pienemmillä annoksilla (≥ 3 mg/kg/vrk) ja vähäisemmällä altistuksella (5,4-kertainen altistus verrattuna aikuisten ihmisten altistukseen [AUC] annoksella 0,15 mg/kg ihon alle) kuin aikuisilla rotilla (vastaava toksisuus tuli esiin annoksella 20 mg/kg/vrk). Kun nuorille rotille annettiin 1 mg/kg/vuorokaudessa ja aikuisille rotille annettiin 5 mg/kg/vuorokaudessa, ei haittavaikutuksia esiintynyt. Nuorien rottien saama altistus vastaa 1,6-kertaisesti aikuisen ihmisen altistusta (AUC) 0,15 mg/kg ihonalaisesti annosteltuna ja aikuisilla rotilla vastaavasti 7,8-kertaisesti.

Kun metyylinaltreksonibromidia annosteltiin suonensisäisesti 13 viikon ajan, samankaltaista toksisuutta esiintyi sekä nuorilla että aikuisilla koirilla. Nuorilla ja aikuisilla koirilla todettiin kliinisiä merkkejä CNS-toksisuudesta ja QTc-ajan pidentymisestä, kun niille annosteltiin metyylinaltreksonibromidia 20 mg/kg/vrk. Haittavaikutuksia ei esiintynyt nuorilla tai aikuisilla koirilla, kun niille annettiin 5 mg/kg/vuorokaudessa, joka vastaa 44-kertaisesti aikuisen ihmisen altistusta (AUC) 0,15 mg/kg ihonalaisesti annosteltuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumkalsiumedetaatti
Glysiinihydrokloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,6 ml injektionestettä.

Kirkas lasinen esitöyrtetty ruisku (tyypin I lasia), jossa neula ruostumattomasta teräksestä, muovinen mäntä ja polypropyleeninen neulansuojus.

Pakkauksessa on 4, 7, 8 tai 10 esitöyrtettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/463/011
EU/1/08/463/010
EU/1/08/463/009
EU/1/08/463/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 2. heinäkuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. toukokuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Kosztowska 21,
41-409 Mysłowice,
Puola

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów,
Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (1 INJEKTIOPULLO)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste, liuos
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,6 ml:n injektiopullo sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.
Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg metyylinaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 injektiopullo sisältäen 0,6 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (2 INJEKTIOPULLOA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste, liuos

Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,6 ml:n injektio­pullo sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.

Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg metyylinaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

2 injektio­pulloa sisältäen 0,6 ml kanssa 2 steriiliä 1 ml:n injektio­ruiskua sisäänvetäytyvällä neulalla ja 4 alkoholipyyhettä

2 injektio­pulloa sisältäen 0,6 ml kanssa 2 steriiliä 1 ml:n injektio­ruiskua turvainjektioneula ja 4 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/002 sisäänvetäytyvällä neulalla

EU/1/08/463/012 turvainjektioneula

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC

SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (7 INJEKTIOPULLOA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste, liuos
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,6 ml:n injektiopullo sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.
Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg metyylinaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

7 injektiopulloa sisältäen 0,6 ml kanssa 7 steriiliä 1 ml:n injektioruiskua sisäänvetäytyvällä neulalla ja 14 alkoholipyyhettä

7 injektiopulloa sisältäen 0,6 ml kanssa 7 steriiliä 1 ml:n injektioruiskua turvainjektioneula ja 14 alkoholipyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/003 sisäänvetäytyvällä neulalla

EU/1/08/463/013 turvainjektioneula

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 8 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 8 mg metyylnaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

4 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 8 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 8 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 8 mg metyylnaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

7 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/005

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 8 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 8 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 8 mg metyylnaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
8 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 8 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 8 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 8 mg metyylnaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

10 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/007

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

RELISTOR 8 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 12 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,6 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
4 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/008

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 12 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 12 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,6 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

7 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/009

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 12 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 12 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,6 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

8 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/010

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 12 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI (ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Relistor 12 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Metyylinaltreksonibromidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,6 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
10 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/463/011

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RELISTOR 12 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUSALUSTAN KANNEN PAKKAUSMERKINTÄ (ESITÄYTETTY RUISKU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relistor 12 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Metyylinaltreksonibromidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bausch Health Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Ihon alle (s.c.).

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

0,6 ml injektionestettä (12 mg metyylnaltreksonibromidia)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT RUISKUETIKETIN TEKSTI
--

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

Relistor 8 mg injektioneste
Metyylinaltreksonibromidi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

6. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUSALUSTAN KANNEN PAKKAUSMERKINTÄ (ESITÄYTETTY RUISKU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relistor 8 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Metyylinaltreksonibromidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bausch Health Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Ihon alle (s.c.).

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

0,4 ml injektionestettä (8 mg metyylnaltreksonibromidia)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT RUISKUETIKETIN TEKSTI
--

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

Relistor 12 mg injektioneste
Metyylinaltreksonibromidi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

6. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUKSEN TEKSTI (INJEKTIOPULLO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste, liuos

Metyylinaltreksonibromidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bausch Health Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste, liuos
Metyylinaltreksonibromidi
Ihon alle.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,6 ml injektionestettä (12 mg metyylnaltreksonibromidia)

6. MUUTA

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste, liuos

Metyylinaltreksonibromidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Relistor on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Relistoria
3. Miten Relistoria käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Relistorin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Relistor on ja mihin sitä käytetään

Relistor sisältää metyylnaltreksonibromidi-nimistä vaikuttavaa ainetta, joka ehkäisee opioidikipulääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia suoleen .

Sillä hoidetaan ummetusta, joka on kohtalaisen tai vaikean kivun hoidossa käytettävien opioideiksi kutsuttujen lääkkeiden (esim. morfiini, kodeiini) aiheuttamaa. Sitä käytetään potilailla, kun muut ummetuslääkkeet (laksatiivit) ovat olleet riittämättömät. Opioidit ovat reseptilääkkeitä. Tätä lääkettä käytetään tavanomaisten ummetuslääkkeiden lisänä. Lääkäri kertoo sinulle, jos voit lopettaa tai jatkaa tavanomaisia laksatiiveja, kun aloitat tämän lääkkeen käytön.

Tämä lääke on tarkoitettu (vähintään 18-vuotiaille) aikuisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Relistoria

Älä käytä Relistoria

jos olet allerginen metyylnaltreksonibromidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos sinä tai lääkäri tiedätte, että sinulla on tai on ollut suolitukos tai sinulle täytyy tehdä kiireellinen suoleen liittyvä kirurginen toimenpide (jonka lääkäri on diagnosoinut)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Relistoria.

- jos sinulla on vakavia vatsaoireita, jotka jatkuvat tai pahenevat, ota välittömästi yhteys lääkäriisi, koska oireet saattavat johtua reiän syntymisestä suolen seinämään (suolistoperforaatio). Ks. kohta 4.
- jos sinulla on Crohnin tauti tai ruoansulatuskanavan haavaumia
- jos sinulla on pahoinvointia, oksentelua, vilunväristyksiä, hikoilua, vatsakipua ja/tai sydämentykytystä pian Relistorin käytön jälkeen, käänny lääkärin puoleen
- jos sairastat vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa

- jos sinulle kehittyy vaikea tai pitkittynyt ripuli (uloste on vetistä ja ulostuskertojen väli on lyhyt), lopeta hoito ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- On tärkeää, että olet WC:n lähettyvillä ja saat apua tarvittaessa, sillä suoli voi alkaa toimia 30 minuutin kuluessa lääkkeen pistämisestä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy mahakipua, joka jatkuu, pahoinvointia tai oksentelua, jota ei ole aiemmin esiintynyt tai joka tulee pahemmaksi.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on kolostooma, vatsakalvokatetri tai kärsit umpipussitulehduksesta (divertikuliitti) tai ulostepahkasta (fekalooma) sillä tätä lääkettä pitää käyttää varoen näissä tapauksissa.
- Jos saat tukihoitoa pitkälle edenneeseen sairauteen, tämän lääkkeen käyttöaika pidetään lyhyenä, mikä on yleensä alle 4 kuukautta.
- Tätä lääkettä ei pidä käyttää ummetuksen hoitoon potilailla, joiden ummetus ei liity opioidien käyttöön. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut ummetusta ennen opioidikäyttöä (kipuun).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille eikä nuorille, jotka ovat alle 18-vuotiaita, sillä mahdollisia riskejä ja hyötyjä ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Relistor

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkäri voi antaa sinulle luvan ottaa muita lääkkeitä, myös ummetukseen käytettäviä lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Metyylinaltreksonibromidin vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Lääkäri päättää, jos voit käyttää Relistoria raskaana ollessasi.

Tätä lääkettä käyttävien naisten ei tule imettää, sillä ei tiedetä, erittyykö metyylinaltreksonibromidin ihmisen rintamaitoon.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Huimaus on tämän lääkkeen yleinen haittavaikutus. Sillä voi olla vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökyykyyn.

Tärkeää tietoa Relistorin sisältämistä aineista

Yksi annos tätä lääkettä sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), joten valmiste on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Relistoria käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos pitkäaikaiseen kipuun (paitsi pitkälle edenneeseen sairauteen tukihoitoa saaville potilaille) on 12 mg metyylinaltreksonibromidia (0,6 ml liuosta) injektioituna ihon alle tarpeen mukaan, mutta vähintään 4 kertaa viikossa ja korkeintaan kerran vuorokaudessa (7 kertaa viikossa).

Metyylinaltreksonibromidin suositeltu annos tukihoitoa pitkälle edenneeseen sairauteen saaville potilaille on 8 mg (0,4 ml liuosta) potilaille, joiden paino on 38–61 kg tai 12 mg (0,6 ml liuosta) potilaille, joiden paino on 62–114 kg. Annos annetaan pistoksena ihon alle joka 48. tunti (joka toinen päivä).

Lääkäri päättää annoksesi suuruudesta.

Tätä lääkettä annetaan pistoksena ihon alle (ihonalaisena injektiona) joko (1) alaraajan yläosaan (reiteen), (2) vatsaan (mahaan), tai (3) olkavarteen (jolle pistä itse). (Ks. RELISTOR-INJEKTION VALMISTELU- JA ANTO-OHJEET tämän pakkausselosteen lopussa.)

Suolen toiminnan alkamiseen kuluu pistoksen jälkeen muutamasta minuutista muutamaan tuntiin. Siksi sinulla tulisi olla WC tai yöastia käytettävissäsi.

Jos käytät enemmän Relistoria kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi (joko pistämällä liian paljon yhdellä kertaa tai ottamalla useamman kuin yhden pistoksen 24 tunnin kuluessa), saatat tuntea huimausta seisomaan noustessasi, joten kerro siitä lääkärille tai apteekkiin välittömästi. Pidä lääkkeen ulkopakkaus aina mukanas, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Relistoria

Jos unohdat ottaa annoksen, kerro siitä lääkärille tai apteekkiin mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Relistorin oton

Sinun tulisi keskustella lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos haluat lopettaa tämän lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Relistoria käyttävillä potilailla on raportoitu tapauksia, joissa suolen seinämään kehittyi reikä (suolistoperforaatio). Tapahtuman yleisyyttä ei tiedetä saatavilla olevista tiedoista. Jos sinulla esiintyy mahakipua, joka on vakavaa tai joka ei häviä, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Seuraavat haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä ja niitä saattaa esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä. Jos sinulla esiintyy joitakin näistä haittavaikutuksista ja ne ovat vakavia tai ne eivät häviä, sinun tulee kertoa niistä lääkärille:

- vatsakipu (mahakipu)
- pahoinvointi
- ripuli (uloste on vetistä ja ulostuskertojen väli on lyhyt)
- ilmavaivat

Muita yleisiä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä enintään kymmenellä 100:sta potilaasta, ovat:

- huimaus (pyöritys)

- opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden kaltaisia oireita (mikä tahansa seuraavista: viluntunne, vapina, vuotava nenä, hikoilu, ihokarvojen nouseminen pystyyn (kananlihalle), punastuminen, sydämentykytys
- pistoskohdan reaktio (kuten kirvely, polte, kipu, punoitus ja turvotus)
- Oksentelu

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Relistorin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän, EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä tätä lääkettä vain jos liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen, ja jos se ei sisällä hiutaleita tai hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Relistor sisältää

- Vaikuttava aine on metyylinaltreksonibromidi. Yksi 0,6 ml:n injektiopullo sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia. Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg metyylinaltreksonibromidia.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Relistor on injektioneste, liuos. Se on kirkas, värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos, joka ei sisällä hiutaleita tai hiukkasia.

Yksi injektiopullo sisältää 0,6 ml injektionestettä.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavana:

- Yksittäinen injektiopullo

- 2 kappaleen sisäpakkaus, jossa on 2 injektioruiskua sisäänvetäytyvällä neulalla ja 4 alkoholipyyhettä
- 7 kappaleen sisäpakkaus, jossa on 7 injektioruiskua sisäänvetäytyvällä neulalla ja 14 alkoholipyyhettä
- 2 kappaleen sisäpakkaus, jossa 2 injektioruiskua turvainjektioneula ja 4 alkoholipyyhettä
- 7 kappaleen sisäpakkaus, jossa 7 injektioruiskua turvainjektioneula ja 14 alkoholipyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Kosztowska 21,
41-409 Mysłowice,
Puola

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów,
Puola

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

POTILAAN TARKISTUSLUETTELO

Tämä osa sisältää tärkeitä kysymyksiä, joihin sinun on vastattava ennen Relistorin käyttöä ja hoidon aikana.

Jos lääkehoidon aikana vastaat Ei yhteenkään seuraavista kysymyksistä, ota yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.

1. Hoidetaanko sairauttasi opioideilla (esim. morfiinilla tai kodeiinilla)?
2. Onko suolesi toiminut viimeksi 48 tuntia sitten tai aiemmin?
3. Osaatko pistää lääkkeen itse tai oletko keskustellut asiasta lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa?
4. Pääsetkö itse siirtymään WC:hen tai onko sinulla hoitaja, joka voi avustaa sinua?
5. Onko sinulla hoitajan tai terveyskeskuksen yhteystiedot?

VALMISTUS- JA ANNOSTELUOHJEET RELISTOR-INJEKTION ANTAMISEKSI

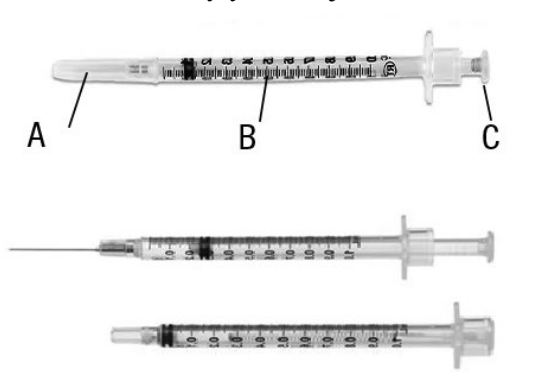
Johdanto

Seuraavat pakkaustyyppit ovat saatavilla:

- Pakkaus ilman ruiskua – se ei ole varustettu injektioruiskulla ja alkoholipyyhkeillä, ne tulee hankkia erikseen
- Pakkaus sisältää ruiskun, jossa on sisäänvetäytyvä injektioneula ja alkoholipyyhettä
- Pakkaus sisältää ruiskun, jossa on turvainjektioneula ja alkoholipyyhettä

Ruiskut, joissa on sisäänvetäytyvä injektioneula tai turvainjektioneula, on varustettu turvamekanismilla, ja ne on suunniteltu suojaamaan sinua injektion jälkeisiltä neulanpistovammoilta.

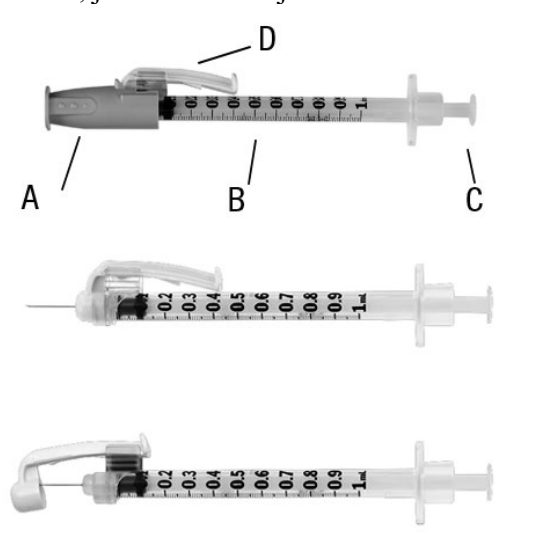
1. Ruisku sisäänvetäytyvällä injektioneulalla



A – neulansuojus, B – säiliö, C – mäntä

Jos ruiskussa on sisäänvetäytyvä injektioneula, turvamekanismi aktivoituu automaattisesti, kun mäntä on painettu kokonaan alas ruiskun tyhjennyttyä. Neula vetäytyy automaattisesti pois ihosta ja sulkeutuu. Napsautusääni vahvistaa, että injektio tehtiin oikein.

2. Ruisku, jossa on turvainjektioneula



A – neulansuojus, B – säiliö, C – mäntä, D – turvasuojus

Jos ruiskussa on turvainjektioneula, turvamekanismi tulee aktivoida manuaalisesti työntämällä turvasuojus kokonaan eteenpäin sen jälkeen, kun neula on vedetty pois ihosta. Turvasuojus lukittuu ja on täysin eteenpäin vedetty, kun kuulet napsahduksen.

Ohje

Seuraavissa ohjeissa selostetaan, kuinka Relistor pistetään. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvo sinulle tavan, miten annat itsellesi pistoksen. Älä yritä annostella injektiota ennen kuin olet varma, että ymmärrät miten se annostellaan. Tätä injektiota ei saa sekoittaa samaan ruiskuun minkään muun lääkkeen kanssa.

Tarkista aina injektiopullosta, että sinulla on oikea lääke. Tarkista päiväys ja varmista, ettei viimeinen käyttöpäivämäärä ole ylittynyt.

Jos saat vain injektiopullon, lääkärin on varmistettava, että käytettävissäsi on asianmukainen injektioruisku sekä neula ja alkoholipyyhkeitä. Tässä tapauksessa lääkäri antaa sinulle yksityiskohtaiset erilliset ohjeet, mutta myös seuraavien ohjeiden periaatteita on noudatettava.

Seuraavat vaiheet koskevat pääasiassa pakkauksia, jotka sisältävät injektiopullojen lisäksi ruiskuja, joissa on joko sisäänvetäytyvä injektioneula tai turvainjektioneula.

Vaihe 1: Injektion valmistelu

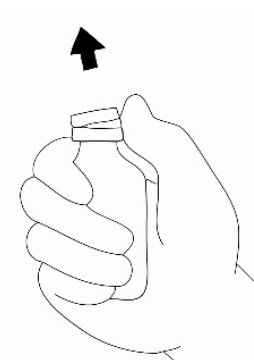
1. Valitse tasainen, puhdas ja hyvin valaistu työtaso, jolle voit levittää Relistor-pakkauksen sisällön. Varmista, että sinulla on riittävästi aikaa injektion antamiseen.
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.



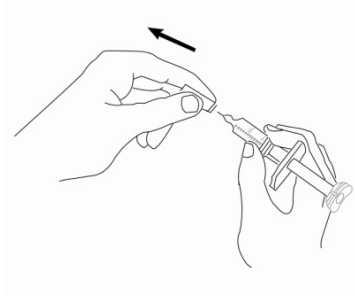
3. Kokoa pistostasi varten tarvitsemasi välineet. Ne ovat Relistor-injektiopullo, 1 ml:n injektioruisku, 2 alkoholipyyhettä ja vanupallo tai sideharso.
4. Varmista, että injektiopullossa oleva liuos on kirkas, värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos, eikä sisällä hiutaleita tai hiukkasia. Jos ei näin ole, älä käytä liuosta. Ota yhteys apteekkiin, sairaanhoitajaan tai lääkäriin avun saamiseksi.

Vaihe 2: Injektioruiskun valmistelu

1. Poista injektiopullon muovinen suojakorkki.



2. Pyyhi injektiopullon kumitulppa alkoholipyyhkeellä ja aseta se tasaiselle työtasolle. Älä kosketa kumitulppaa tämän jälkeen.
3. Ota ruisku käteesi työtasoltasi. Pidä ruiskun säiliöstä kiinni yhdellä kädellä ja vedä neulan suojus pois. Aseta neulan suojus takaisin työtasolle. ÄLÄ kosketa neulaa äläkä anna sen koskettaa mitään muita pintoja.

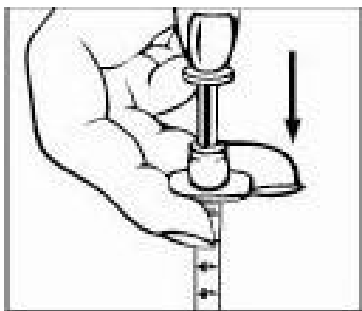


Jos käytät injektoruiskua turvainjektioneulalla: käännä tarvittaessa turvasuojusta, jolloin asteikko tulee näkyviin.

4. Tarvitset ruiskuun ilmaa annosta vastaavan määrän. Tähän tarkoitukseen vedä varovasti ruiskun mäntää joko 0,4 ml:n merkkiin annoksen ollessa 8 mg tai 0,6 ml:n merkkiin annoksen ollessa 12 mg tai ohjeiden mukaan, lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan määräämän annoksen mukaan.
5. Pistä neula suoraan injektiopullon tulpan keskusta. Älä pistä sitä vinossa, sillä neula saattaa silloin taipua tai katketa. Pidä toisella kädellä injektiopulloa työtasolla, jotta se ei putoa. Tunnet hieman vastusta, kun neula työntyy tulpan läpi. Katso missä neulan kärki on injektiopullon sisällä.



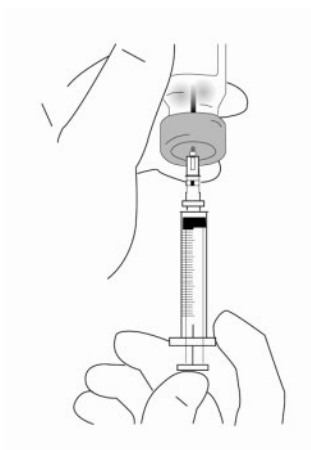
6. Työnnä mäntää varovasti ilman poistamiseksi ruiskusta ja ilman työntämiseksi injektiopulloon.



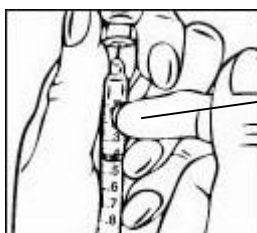
Jos käytät injektoruiskua sisäänvetäytyvällä neulalla: **ÄLÄ TYÖNNÄ MÄNTÄÄ POHJAAN ASTI.** Lopeta männän työntäminen kun tunnet vastusta. Jos työnnät männän pohjaan asti kuulet naksahduksen. Tämä tarkoittaa, että turvallisuusmekanismi on aktivoitu ja neula vetäytyy ruiskuun. Jos näin tapahtuu, hävitä valmiste ja aloita uuden annoksen anto toisella injektiopullolla ja ruiskulla.

7. Kun neula on vielä injektiopullossa, käännä injektiopullo ylösalaisin. Pidä ruiskua silmän korkeudella siten, että näet annostelumerkin, ja varmista, että neulan kärki pysyy nesteessä koko ajan. Vedä varovasti ruiskun mäntää 0,4 ml:n merkkiin vastaten 8 mg:n annosta tai 0,6 ml:n merkkiin vastaten 12 mg:n annosta tai lääkärin, sairaanhoitajan tai

apteekkihenkilökunnan määräämän annoksen mukaan. Saatat havaita hieman nestettä tai kuplia injektiopullon sisällä kun ruisku on kunnolla täytetty. Tämä on normaalia.

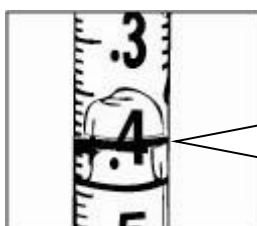


8. Kun neula on vielä ylösalaisin olevassa injektiopullossa, tarkista ettei ruiskussa ole ilmakuplia. Napauta varovasti ruiskua, jotta ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Pidä koko ajan kiinni injektiopullosta ja ruiskusta. Työnnä varovasti mäntää ylöspäin kunnes kaikki ilmakuplat on poistettu. Jos työnnät liuosta takaisin injektiopulloon, vedä varovasti mäntää vetääksesi oikean määrän liuosta takaisin ruiskuun. Ruiskun turvamuotoilun vuoksi ruiskuun voi jäädä pieni ilmakupla, jota on hankala poistaa. Se ei kuitenkaan vaikuta annostarkkuuteen eikä vaaranna terveyttäsi.



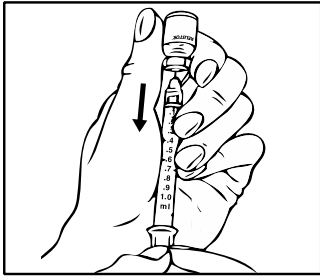
Napauta ylösalaisin olevaa ruiskua työntääksesi ilmakuplat ulos männän avulla

9. Varmista aina, että ruiskussa on oikea annos. Jos olet epävarma, ota yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.



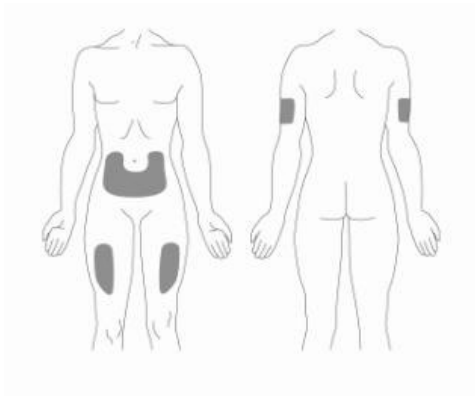
Varmista, että annoksen taso on oikea ruiskussa (esim. 0,4 ml, jos sinulle on määrätty 8 mg)

10. Poista ruisku ja neula injektiopullosta. Älä koske neulaan äläkä anna neulan koskettaa mitään pintaa. Kun lääke on vedetty ruiskuun, on se käytettävä 24 tunnin kuluessa, koska valo vaikuttaa Relistoriin ja se voi olla vaikuttamatta kunnolla, jos se jätetään ruiskuun kauemmaksi kuin 24 tunnin ajaksi.

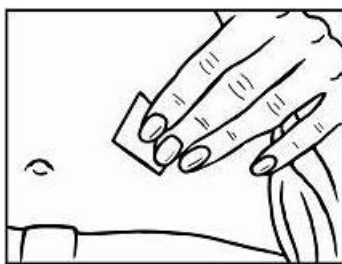


Vaihe 3: Injektiopaikan valinta ja valmistelu

1. Relistor-injektion antamiseen suositeltavat kolme aluetta ovat: (1) alaraajojen yläosat (reidet), (2) vatsa (maha), ja (3) käsivarsien yläosat (vain pistettäessä toista henkilöä).



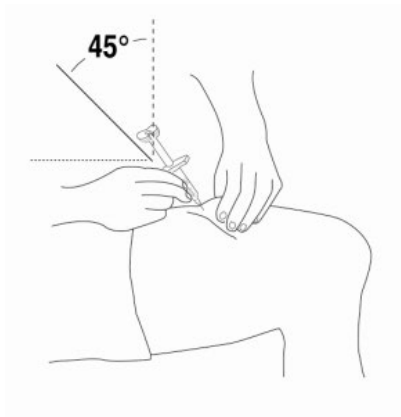
2. On suositeltavaa vaihtaa pistospaikkaa joka kerta kun pistos annetaan. Vältä pistämistä toistamiseen juuri aiemmin käyttämäsi kohtaan. Älä pistä alueille, joilla iho on herkkä, mustelmilla, punainen tai kova. Vältä arpisia tai raskausarpisia alueita.
3. Valmistellaksesi ihoalueen, jolle Relistor pistetään, pyyhi pistoskohta alkoholipyyhkeellä. **ÄLÄ KOSKE TÄTÄ ALUETTA ENÄÄ UUDELLEEN ENNEN PISTÄMISTÄ.** Anna pistoskohdan kuivua peittämättömänä ennen pistämistä.



Vaihe 4: Relistorin pistäminen

1. Pidä täytettyä ruiskua neula ylöspäin, tarkista vielä ettei ruiskussa ole ilmakuplia. Jos siinä on ilmakuplia, napauta ruiskua varovasti sormellasi kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Työnnä mäntää hitaasti ilmakuplien poistamiseksi ruiskusta.
2. Pidä ruiskusta kiinni yhdellä kädellä kynäotteella. Toisella kädellä nipistä puhdistettua ihoaluetta ja pidä siitä tiukasti kiinni.

3. Työnnä neula koko pituudeltaan ihoon hieman viistossa (45-asteen) kulmassa nopealla, lyhyellä liikkeellä.



4. Kun neula on pistetty sisään, irrota otteesi ihosta ja injektoid Relistor työntämällä mäntä hitaasti pohjaan saakka, kunnes ruisku on tyhjä ja kuulet naksahduksen.

5. Vedä neula ulos ihosta:

- Jos käytät tavallista ruiskua, jossa on tavallinen neula: Kun ruisku on tyhjä, vedä neula nopeasti pois ihosta huolehtien samalla, että pidät ruiskua samassa kulmassa kuin ihoon työnnettäessä.
- Jos käytät ruiskua, jossa on sisäänvetäytyvä injektioneula: Kun kuulet naksahduksen injektion aikana, koko määrä on pistetty. Neula vetäytyy ihosta ruiskun sisään automaattisesti ja suojuus asettuu paikoilleen lääkkeen pistämisen jälkeen.
- Jos käytät ruiskua, jossa on turvainjektioneula: Kun ruisku on tyhjä, vedä neula nopeasti pois ihosta huolehtien samalla, että pidät ruiskua samassa kulmassa kuin ihoon työnnettäessä. Käytä peukaloa tai etusormea turvamekanismin aktivoimiseksi työntämällä turvasuojusta kokonaan eteenpäin. Turvasuojuus on lukittu ja täysin eteenpäin vedetty, kun kuulet napsahduksen ja neulan kärki peittyy.

6. Pistoskohdassa saattaa esiintyä hiukan verenvuotoa. Voit painaa vanupallon tai sideharsoa pistoskohdan päälle. Älä hankaa pistoskohtaa. Voit peittää pistoskohdan laastarilla, jos se on tarpeen.



b)

Vaihe 5: Tarvikkeiden hävittäminen

Suojuksellista ruiskua tai ruiskua ja neulaa EI KOSKAAN saa käyttää uudelleen. Suojusta EI KOSKAAN saa asettaa takaisin neulaan. Hävitä suojuksellinen ruisku tai neula ja ruisku lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekin antamien ohjeiden mukaisesti suljettavassa säiliössä, jota neula ei voi läpäistä.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Relistor 8 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa Relistor 12 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa Metyylinaltreksonibromidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Relistor on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Relistoria
3. Miten Relistoria käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Relistorin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Relistor on ja mihin sitä käytetään

Relistor sisältää metyylinaltreksonibromidi-nimistä vaikuttavaa ainetta, joka ehkäisee opioidikipulääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia suoleen .

Sillä hoidetaan ummetusta, joka on kohtalaisen tai vaikean kivun hoidossa käytettävien opioideiksi kutsuttujen lääkkeiden (esim. morfiini, kodeiini) aiheuttamaa. Sitä käytetään potilailla, kun muut ummetuslääkkeet (laksatiivit) ovat olleet riittämättömät. Opioidit ovat reseptilääkkeitä. Lääkäri kertoo sinulle, jos voit lopettaa tai jatkaa tavanomaisia laksatiiveja, kun aloitat tämän lääkkeen käytön.

Tämä lääke on tarkoitettu (vähintään 18-vuotiaille) aikuisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Relistoria

Älä käytä Relistoria

- jos olet allerginen metyylinaltreksonibromidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinä tai lääkäri tiedätte, että sinulla on tai on ollut suolitukos tai sinulle täytyy tehdä kiireellinen suoleen liittyvä kirurginen toimenpide (jonka lääkäri on diagnosoinut)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Relistoria.

- jos sinulla on vakavia vatsaoireita, jotka jatkuvat tai pahenevat, ota välittömästi yhteys lääkäriisi, koska oireet saattavat johtua reiän syntymisestä suolen seinämään (suolistoperforaatio). Ks. kohta 4.
- jos sinulla on Crohnin tauti tai ruoansulatuskanavan haavaumia
- jos sinulla on pahoinvointia, oksentelua, vilunväristyksiä, hikoilua, vatsakipua ja/tai sydämentykytystä pian Relistorin käytön jälkeen, käänny lääkärin puoleen
- jos sairastat vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa

- jos sinulle kehittyy vaikea tai pitkittynyt ripuli (uloste on vetistä ja ulostuskertojen väli on lyhyt), lopeta hoito ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- On tärkeää, että olet WC:n lähettyvillä ja saat apua tarvittaessa, sillä suoli voi alkaa toimia 30 minuutin kuluessa lääkkeen pistämisestä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy mahakipua, joka jatkuu, pahoinvointia tai oksentelua, jota ei ole aiemmin esiintynyt tai joka tulee pahemmaksi.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on kolostooma, vatsakalvokatetri tai kärsit umpipussitulehduksesta (divertikuliitti) tai ulostepahkasta (fekalooma), sillä tätä lääkettä pitää käyttää varoen näissä tapauksissa.
- Jos saat tukihoitoa pitkälle edenneeseen sairauteen, tämän lääkkeen käyttöaika pidetään lyhyenä, mikä on yleensä alle 4 kuukautta.
- Tätä lääkettä ei pidä käyttää ummetuksen hoitoon potilailla, joiden ummetus ei liity opioidien käyttöön. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut ummetusta ennen opioidikäyttöä (kipuun).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille eikä nuorille, jotka ovat alle 18-vuotiaita, sillä mahdollisia riskejä ja hyötyjä ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Relistor

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkäri voi antaa sinulle luvan ottaa muita lääkkeitä, myös ummetukseen käytettäviä lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Metyylinaltreksonibromidin vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Lääkäri päättää, jos voit käyttää Relistoria raskaana ollessasi.

Tätä lääkettä käyttävien naisten ei tule imettää, sillä ei tiedetä, erittyykö metyylinaltreksonibromidin ihmisen rintamaitoon.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Huimaus on tämän lääkkeen yleinen haittavaikutus. Sillä voi olla vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa Relistorin sisältämistä aineista

Yksi annos tätä lääkettä sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), joten valmiste on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Relistoria käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos pitkäaikaiseen kipuun (paitsi pitkälle edenneeseen sairauteen tukihoitoa saaville potilaille) on 12 mg metyylinaltreksonibromidia (0,6 ml liuosta) injektoiduna ihon alle tarpeen mukaan, mutta vähintään 4 kertaa viikossa ja korkeintaan kerran vuorokaudessa (7 kertaa viikossa).

8 mg esitetyttyä ruiskua käytetään vain näiden potilaiden hoitoon, jos annosta joudutaan pienentämään muun terveysongelman takia.

Metyylinaltreksonibromidin suositeltu annos tukihoitoa pitkälle edenneessä sairaudessa saaville potilaille on 8 mg (0,4 ml liuosta) potilaille, joiden paino on 38–61 kg tai 12 mg (0,6 ml liuosta) potilaille, joiden paino on 62–114 kg. Annos annetaan pistoksena ihon alle joka 48. tunti (joka toinen päivä). Lääkäri päättää annoksesi suuruudesta.

Jos painat alle 38 kg tai yli 114 kg sinun tulee käyttää Relistor injektiopulloa, koska esitäytetyillä ruiskuilla ei pystytä annostelevaan tarkkaa annosta.

Tämä Lääke annetaan pistoksena ihon alle (ihonalaisena injektiona) joko (1) alaraajan yläosaan (reiteen), (2) vatsaan (mahaan), tai (3) olkavarteen (jolle pistä itse). (Ks. RELISTOR-INJEKTION VALMISTELU- JA ANTO-OHJEET tämän pakkausselosteen lopussa.)

Suolen toiminnan alkamiseen kuluu pistoksen jälkeen muutamasta minuutista muutamaan tuntiin. Siksi sinulla tulisi olla WC tai yöastia käytettävissäsi.

Jos käytät enemmän Relistoria kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi (joko pistämällä liian paljon yhdellä kertaa tai ottamalla useamman kuin yhden pistoksen 24 tunnin kuluessa), saatat tuntea huimausta seisomaan noustessasi, joten kerro siitä lääkärille tai apteekkiin välittömästi. Pidä lääkkeen ulkopakkaus aina mukana, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat käyttää Relistoria

Jos unohdat ottaa annoksen, kerro siitä lääkärille tai apteekkiin mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Relistorin oton

Jos lopetat Relistorin käytön, kerro siitä lääkärille tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Relistoria käyttävillä potilailla on raportoitu tapauksia, joissa suolen seinämään kehittyi reikä (suolistoperforaatio). Tapahtuman yleisyyttä ei tiedetä saatavilla olevista tiedoista. Jos sinulla esiintyy mahakipua, joka on vakavaa tai joka ei häviä, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Seuraavat haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä ja niitä saattaa esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä. Jos sinulla esiintyy joitakin näistä haittavaikutuksista ja ne ovat vakavia tai ne eivät häviä, sinun tulee kertoa niistä lääkärille:

- vatsakipu (mahakipu)
- pahoinvointi
- ripuli (uloste on vetistä ja ulostuskertojen väli on lyhyt)
- ilmavaivat

Muita yleisiä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä enintään kymmenellä 100:sta potilaasta, ovat:

- huimaus (pyöräytys)

- opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden kaltaisia oireita (mikä tahansa seuraavista: viluntunne, vapina, vuotava nenä, hikoilu, ihokarvojen nouseminen pystyyn (kananlihalle), punastuminen, sydämentykytys)
- pistoskohdan reaktio (kuten kirvely, polte, kipu, punoitus ja turvotus)
- Oksentelu

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Relistorin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa, pakkausalustassa ja ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän, EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä tätä lääkettä vain jos liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen, ja jos se ei sisällä hiutaleita tai hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Relistor sisältää

- Vaikuttava aine on metyylinaltreksonibromidi. Yksi 0,4 ml:n ruisku sisältää 8 mg metyylinaltreksonibromidia. Yksi 0,6 ml:n ruisku sisältää 12 mg metyylinaltreksonibromidia. Yksi ml injektionestettä sisältää 20 mg metyylinaltreksonibromidia.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumkalsiumedetaatti, glysiinihydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Relistor on injektioneste, liuos. Se on kirkas, värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos, joka ei sisällä hiutaleita tai hiukkasia.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavana:

Pakkauksessa on 4, 7, 8 tai 10 esitötettyä ruiskua neulansuojuksella.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Kosztowska 21,
41-409 Mysłowice,
Puola

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

POTILAAN TARKISTUSLUETTELO

Tämä osa sisältää tärkeitä kysymyksiä, joihin sinun on vastattava ennen Relistorin käyttöä ja hoidon aikana.

Jos lääkehoidon aikana vastaat Ei yhteenkään seuraavista kysymyksistä, ota yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.

1. Hoidetaanko sairauttasi opioideilla (esim. morfiinilla tai kodeiinilla)?
2. Onko suolesi toiminut viimeksi 48 tuntia sitten tai aiemmin?
3. Osaatko pistää lääkkeen itse tai oletko keskustellut asiasta lääkärin (tai sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan) kanssa?
4. Pääsetkö itse siirtymään WC:hen tai onko sinulla hoitaja, joka voi avustaa sinua?
5. Onko sinulla hoitajan tai terveyskeskuksen yhteystiedot?

VALMISTUS- JA ANNOSTELUOHJEET RELISTOR-INJEKTION ANTAMISEKSI

Tämä kohta on jaettu seuraaviin työvaiheisiin:

Johdanto

Vaihe 1: Injektion valmistelu

Vaihe 2: Injektiopaikan valinta ja valmistelu

Vaihe 3: Relistorin pistäminen esitetyllä ruiskulla

Vaihe 4: Tarvikkeiden hävittäminen

Johdanto

Seuraavassa selitetään, miten esitetytty Relistor-ruisku valmistetaan ja pistetään. Lue ohjeet ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta neuvoo sinulle tavan, miten annat itsellesi pistoksen. Älä yritä annostella injektiota ennen kuin olet varma, että ymmärrät miten se valmistellaan ja annostellaan.

Tärkeää:

- **Esitäytettyä Relistor-ruiskua ei saa käyttää uudelleen, vaikka ruiskuun jää lääkettä.**
- **Hävitä käytetyt Relistor ruiskut turvallisesti käytön jälkeen (Vaihe 4).**
- **Vältäaksesi neulanpistostapaturmia, älä aseta suojusta uudelleen neulaan.**

Kokoa pistostasi varten tarvitsemasi välineet.

1. Relistor esitäytetty ruisku
2. Alkoholipyyhe
3. Vanutuppo tai sideharso
4. Laastari

Vaihe 1: Injektion valmistelu

1. Valitse tasainen, puhdas ja hyvin valaistu työtaso, jolle voit levittää Relistor-pakkauksen sisällön. Varmista, että sinulla on riittävästi aikaa injektion antamiseen.
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.



3. Katso esitäytettyä ruiskua. Varmista, että lääkärin määräämä annos on sama kuin esitäytetyssä ruiskuetiketissä oleva annos.

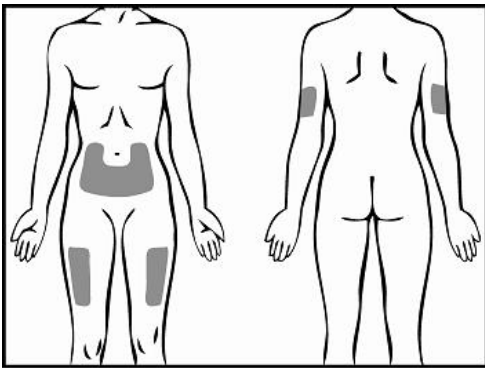


4. Varmista, että esitäytetyssä ruiskussa oleva liuos on kirkas, värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos, eikä sisällä hiukkasia. Jos näin ei ole, älä käytä sitä ja ota yhteys sairaanhoitajaan, lääkäriin tai apteekkiin.
5. Pidä esitäytetyn ruiskun säiliöstä napakasti kiinni yhdellä kädellä ja vedä neulan suojus pois. Älä kosketa neulaa äläkä anna sen koskettaa mitään pintoja.



Vaihe 2: Injektiopaikan valinta ja valmistelu

1. Relistor-injektion antamiseen suositeltavat kolme aluetta ovat: (1) alaraajojen yläosat (reidet), (2) vatsa (maha), ja (3) käsivarsien yläosat (vain pistettäessä toista henkilöä).



2. On suositeltavaa vaihtaa pistospaikkaa joka kerta kun pistos annetaan. Vältä pistämistä toistamiseen juuri aiemmin käyttämäsi kohtaan. Älä pistä alueille, joilla iho on herkkä, mustelmilla, punainen tai kova. Vältä arpisia tai raskausarpisia alueita.
3. Pyyhi pistoskohta alkoholipyyhkeellä ja anna kuivua. Älä koske tätä aluetta enää uudelleen ennen pistämistä.



Vaihe 3: Relistorin pistäminen esitäytetyllä ruiskulla

1. Pidä ruiskusta kiinni yhdellä kädellä kynäotteella. Toisella kädellä nipistä puhdistettua ihoaluetta ja pidä siitä tiukasti kiinni.



2. Työnnä neula koko pituudeltaan ihoon hieman viistossa (45-asteen) kulmassa nopealla, lyhyellä liikkeellä.



3. Kun neula on pistetty sisään, päästä toinen käsi irti ihosta ja työnnä mäntä hitaasti pohjaan saakka kunnes esitäytetty ruisku on tyhjä.



4. Vedä nopeasti neula ihosta samalla huolehtien siitä että neula pysyy samassa viistokulmassa, jossa se työnnettiin sisään. Nosta peukalosi pois männästä, jotta turvasuojus tulee esiin ja peittää neulan. Pistoskohdassa saattaa esiintyä hiukan verenvuotoa.



5. Voit painaa vanupallon tai -tyynyn pistoskohdan päälle. Älä hankaa pistoskohtaa. Voit peittää pistoskohdan laastarilla, jos se on tarpeen.



Vaihe 4: Tarvikkeiden hävittäminen

Esitäytettyä ruiskua **EI KOSKAAN** saa käyttää uudelleen. Neulaa **EI KOSKAAN** saa laittaa takaisin neulansuojukseen. Hävitä esitäytetty ruisku lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekin antamien ohjeiden mukaisesti.

Aseta käytetty esitäytetty ruisku suljettavaan säiliöön, jota neula ei voi läpäistä. Voit käyttää esimerkiksi terävien esineiden jäteastia (esim. keltainen biovaarallisten materiaalien säiliö). Kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista, miten säiliö hävitetään käytön jälkeen. Käytettyjen neulojen ja ruiskujen hävittämisestä saattaa olla paikallisia lakeja olemassa.