

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Relistor 12 mg/0,6 ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus eða fölgul lausn, án sýnilegra agna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Relistor er ætlað til meðferðar við hægðatregðu af völdum ópíóíða þegar svörun við hægðalosandi meðferð hefur verið ófullnægjandi hjá fullorðnum sjúklingum, 18 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna verki (nema hjá sjúklingum með langt gengna sjúkdóma sem fá líknandi meðferð)

Ráðlagður skammtur af metýlnaltrexónbrómíði er 12 mg (0,6 ml af lausn) undir húð, eins og þörf krefur, gefinn sem a.m.k. 4 skammtar á viku, allt að einu sinni á dag (7 skammtar á viku).

Hjá þessum sjúklingum skal hætta meðferð með hefðbundnum hægðalosandi lyfjum þegar meðferð hefst með Relistor (sjá kafla 5.1).

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma (sjúklingar sem fá líknandi meðferð)

Ráðlagður skammtur af metýlnaltrexónbrómíði er 8 mg (0,4 ml af lausn) (fyrir sjúklinga sem vega 38-61 kg) eða 12 mg (0,6 ml af lausn) (fyrir sjúklinga sem vega 62-114 kg).

Skammtar eru venjulega gefnir í einu lagi annan hvern dag. Skammta má einnig gefa með lengra millibili, allt eftir klínískri þörf.

Gefa má sjúklingum tvo skammta með sólarhrings millibili, ef engin svörun (hægðalosun) hefur átt sér stað eftir skammtinn fyrri daginn.

Sjúklingum sem ekki falla undir fyrrgreinda líkamsþyngd skal gefa 0,15 mg/kg. Rúmmálið sem gefa skal þessum sjúklingum ber að reikna út á eftirfarandi hátt:

Skammtur (ml) = líkamsþyngd sjúklings (kg) x 0,0075

Hjá sjúklingum sem fá líknandi meðferð er Relistor bætt við hefðbundna hægðalosandi meðferð (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun á grundvelli aldurs (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín.), skal minnka skammt metýlnaltrexónbrómíðs úr 12 mg í 8 mg (0,4 ml af lausn) fyrir þá sem vega 62 til 114 kg. Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi sem vega minna en 62 kg eða meira en 114 kg (sjá kafla 5.2) þurfa að minnka mg/kg skammtinn um 50 %. Þessi sjúklingar eiga að nota Relistor hettuglös en ekki áfyllta sprautu. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem hafa nýrnasjúkdóm á lokastigi og eru á blóðskilun og ekki er mælt með notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi mikla skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og ekki er mælt með notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Relistor er gefið með inndælingu undir húð.

Mælt er með því að inndæling sé gerð á nýjum stungustað í hvert sinn. Gefið inndælinguna ekki í húð sem er aum, marín, rauð eða hörð. Forðist svæði þar sem eru ör eða húðslit.

Þau þrjú svæði sem mælt er með að gefa Relistor inndælingu í, eru læri, kviður og upphandleggir.

Relistor má gefa með inndælingu, án tillits til máltíða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Metýlnaltrexónbrómíð má ekki nota hjá sjúklingum þegar vitað er um stíflu í meltingarvegi eða grunur um slíka stíflu, hjá sjúklingum þar sem augin hætta er á endurteknum stíflum eða hjá sjúklingum með brátt kviðarástand (acute surgical abdomen) vegna þess að möguleiki er á rofi í meltingarvegi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleiki og versnun einkenna

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna tafarlaust um alvarleg, þrálát og/eða versnandi sjúkdómseinkenni.

Ef verulegur eða viðvarandi niðurgangur verður meðan á meðferð stendur, skal ráðleggja sjúklingum að hætta meðferð með metýlnaltrexónbrómíði og ráðfæra sig við lækni.

Hægðatregða sem ekki tengist notkun ópíóíða

Virgni metýlnaltrexónbrómíðs hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með hægðatregðu af völdum ópíóíða. Því skal ekki nota Relistor hjá sjúklingum sem hafa hægðatregðu sem ekki tengist notkun ópíóíða.

Skýndileg hægðalosun

Niðurstöður klínískra rannsókna benda til þess að meðferð með metýlnaltrexónbrómíði geti leitt til skýndilegrar hægðalosunar (innan 30 til 60 mínútna að meðaltali).

Lengd meðferðar

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma

Meðferð með metýlnaltrexónbrómíði hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum lengur en 4 mánuði hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma og skal lyfið því aðeins notað í takmarkaðan tíma (sjá kafla 5.1).

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með gjöf metýlnaltrexónbrómíðs handa sjúklingum sem hafa verulega skerðingu á lifrarstarfsemi né sjúklingum sem hafa nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast blóðskilunar (sjá kafla 4.2).

Sjúkdómar í meltingarvegi og rof í meltingarvegi

Sýna ber aðgát við notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum ef vitað er eða grunur leikur á að þeir séu með skemmdir í meltingarvegi.

Notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum með ristilstóma, hollegg í kvið, virka sarpbólgu (diverticular disease) eða hægðateppu (fecal impaction) hefur ekki verið rannsökuð. Því skal gæta varúðar við gjöf Relistor handa þeim sjúklingum.

Eftir leyfisveitingu hefur verið tilkynnt um tilvik um rof í meltingarvegi eftir notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum með ástand sem gæti tengst staðbundnum eða dreifðum veikleika í vegg meltingarvegarins (t.d. magasár, tállokun ristils (Ogilvie's-heilkenni), sarpsjúkdóms, ífarandi illkynja vöxtur í meltingarvegi eða meinvörp í lífhimnu). Taka þarf tillit til heildaráhættu/-ávinnings þegar metýlnaltrexónbrómíð er notað hjá sjúklingum með þessa sjúkdóma eða aðra sjúkdóma sem geta valdið veikleika í vegg meltingarvegarins (t.d. svæðisgarnabólga). Fylgjast ætti með sjúklingum m.t.t. alvarlegra, þráláttra eða versnandi kviðverkja; ef vart verður við slíkt ætti að stöðva notkun metýlnaltrexónbrómíðs.

Fráhvarfseinkenni vegna ópíóíða

Einkenni sem samræmast fráhvarfseinkennum vegna ópíóíða, þ.m.t. ofsvitnun, hrollur, uppköst, kviðverkur, hjartsláttarónot og roði hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með metýlnaltrexónbrómíði. Hjá sjúklingum þar sem truflanir eru á blóð-heila þröskuldi getur verið aukin hætta á fráhvarfseinkennum vegna ópíóíða og/eða minnkaðri verkjastillingu. Þetta ætti að hafa í huga þegar slíkum sjúklingum er ávísað metýlnaltrexónbrómíði.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er í eðli sínu natríumsnautt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Metýlnaltrexónbrómíð hefur ekki áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróms P450 (CYP) ísóensíma. Metýlnaltrexónbrómíð umbrotnar að litlu leyti fyrir tilstilli CYP ísóensíma. *In vitro* rannsóknir á umbrotum benda til þess að metýlnaltrexónbrómíð hamli ekki virkni CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP3A4, en hafi væg hamlandi áhrif á umbrot CYP2D6 hvarfefna. Í klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja, hjá heilbrigðum, fullorðnum, karlkyns einstaklingum, hafði 0,3 mg/kg skammtur af metýlnaltrexónbrómíði, undir húð, ekki marktæk áhrif á umbrot dextrómetorfans, sem er CYP2D6 hvarfefni.

Tilhneiging til milliverkunar sem tengd er lífrænni katjóna flutningseind (organic cation transporter, OCT) milli metýlnaltrexónbrómíðs og OCT-hemils, var rannsökuð hjá 18 heilbrigðum einstaklingum með því að bera saman lyfjahlvörf eftir einn stakan skammt af metýlnaltrexónbrómíði fyrir og eftir endurtekna 400 mg skammta af címetidíni. Nýrnaúthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs var minnkuð eftir gjöf endurtekinna skammta af címetidíni (úr 31 l/klst. í 18 l/klst.). Hins vegar leiddi þetta til lítillar minnkunar á heildarúthreinsun (úr 107 l/klst. í 95 l/klst.). Af þessum sökum sást engin mikilvæg breyting á AUC metýlnaltrexónbrómíðs, né C_{max} , eftir gjöf endurtekinna skammta af címetidíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun metýlnaltrexónbrómíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun við stóra skammta (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota metýlnaltrexónbrómíð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort metýlnaltrexónbrómíð skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað metýlnaltrexónbrómíðs í móðurmjólk dýra. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með metýlnaltrexónbrómíði.

Frjósemi

Inndælingar með 150 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð drógu úr frjósemi hjá rottum. Skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) hafði ekki áhrif á frjósemi eða á æxlun almennt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metýlnaltrexónbrómíð hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sundl getur átt sér stað og það getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar hjá öllum sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð, á öllum stigum samanburðarannsókna með lyfleysu, voru kviðverkir, ógleði, niðurgangur og vindgangur. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst:

Taugakerfi

Algengar: Sundl

Algengar: Einkenni lík ópíóíðfráhrvarfi (hrollur, skjálfti, nefrennsli, hárris, hitasteypa, hjartsláttarónot, ofsviti, uppköst, kviðverkur)

Meltingarfæri

Tiðni ekki þekkt: Rof í meltingarvegi (sjá kafla 4.4)

Algengar: Uppköst

Mjög algengar: Kviðverkir, ógleði, niðurgangur, vindgangur

Húð og undirhúð

Algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. stingur, sviði, verkur, roði, bjúgur)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum kom fram stöðutengdur lágþrýstingur af 0,64 mg/kg skammti sem gefinn var í einu lagi í bláæð (bolus).

Ef ofskömmtn á sér stað, skal fylgjast með því hvort fram komi einkenni stöðutengds lágþrýstings og hafa samband við lækni komi slík einkenni fram. Hefja skal meðferð eins og við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við hægðatregðu. Ópíóíð blokkar með útlæga verkun, ATC flokkur: A06AH01.

Verkunarháttur

Metýlnaltrexónbrómíð er sértækur blokki ópíóíð bindingar við mu-viðtakann. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að metýlnaltrexónbrómíð er blokki á mu-ópíóíð viðtakann (hömlunarstuðull $[K_i] = 28 \text{ nM}$), með 8falt minni áhrif á kappa ópíóíð viðtaka ($K_i = 230 \text{ nM}$) og mun minni sækni í delta ópíóíð viðtaka.

Þar sem metýlnaltrexónbrómíð er fjörgilt amíð er geta þess til að fara yfir blóð-heilaþröskuldinn takmörkuð. Þetta veldur því að metýlnaltrexónbrómíð getur blokkað mu-ópíóíð viðtaka úttaugakerfisins, í vefjum svo sem meltingarvegi, án þess að hafa áhrif á ópíóíðmiðlaða verkjastillandi verkun í miðtaugakerfinu.

Klínísk verkun og öryggi

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna verki sem ekki eru af völdum krabbameins

Sýnt var fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs við meðferð á hægðatregðu af völdum ópíóíða hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki voru af völdum krabbameins í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 3356). Í þessari rannsókn var miðgildi aldurs sjúklinga 49 ár (23-83 ár); 60% voru konur. Hjá meirihluta sjúklinga var aðalgreiningin bakverkur.

Í rannsókn 3356 voru 4-vikna meðferðir með metýlnaltrexónbrómíði 12 mg einu sinni á dag og metýlnaltrexónbrómíði 12 mg annan hvern dag bornar saman við lyfleysu. Fjögurra vikna, tvíblinda

tímabilinu var fylgt eftir með 8-vikna opnu tímabili þar sem nota átti metýlnaltrexónbrómíð eftir þörfum, en ekki oftari en einu sinni á dag. Alls voru 460 sjúklingar (metýlnaltrexónbrómíð 12 mg einu sinni á dag, n=150, metýlnaltrexónbrómíð 12 mg annan hvern dag, n=148, lyfleysa, n=162) meðhöndlaðir á tvíblindu tímabilinu. Sjúklingar voru með sögu um langvinnan verk sem ekki var af völdum krabbameins og tóku ópíóíða í stöðugum skömmtum sem námu a.m.k. 50 mg af jafngildi morfíns til inntöku á dag. Sjúklingar voru með hægðatregðu af völdum ópíóíða (hægðir án bráðahægðalyfja < 3 sinnum á viku á skimunartíma). Sjúklingar þurftu að hætta allri notkun hægðalyfja.

Annar aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem höfðu hægðir án bráðahægðalyfja (Rescue Free Bowel Movements - RFBM) innan 4 klukkustunda frá fyrsta skammti og hinn var prósentu virkra inndælinga sem leiddu til RFBM innan 4 klukkustunda meðan á tvíblindu tímabilinu stóð. RFBM var skilgreint sem hægðir sem komu til án þess að hægðalyf hefðu verið notuð 24 klukkustundir þar á undan.

Hlutfall sjúklinga sem höfðu RFBM innan 4 klukkustunda frá fyrsta skammti var 34,2% í samanlögðum metýlnaltrexónbrómíð hópnum borið saman við 9,9% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$). Meðalprósenta RFBM innan 4 klukkustunda frá gjöf metýlnaltrexónbrómíðs var 28,9% hjá þeim sem fengu lyfið einu sinni á dag og 30,2% hjá þeim sem fengu lyfið annan hvern dag, samanborið við 9,4% og 9,3% fyrir samsvarandi lyfleysuhópa ($p < 0,001$).

Lykilaukaendapunktur leiðréttrar meðalbreytingar frá upphafsgildi á fjölda RFBM á viku var 3,1 hjá hópnum sem fékk metýlnaltrexónbrómíð 12 mg einu sinni á dag, 2,1 hjá hópnum sem fékk metýlnaltrexónbrómíð 12 mg annan hvern dag og 1,5 hjá lyfleysuhópnum á 4-vikna tvíblindu tímabilinu. Munurinn á metýlnaltrexónbrómíði 12 mg einu sinni á dag og lyfleysu, sem nam 1,6 RFBM á viku, er tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$) og klínískt mikilvægur.

Annar aukaendapunktur mat hlutfall sjúklinga með ≥ 3 RFBM á viku meðan á 4-vikna tvíblindu tímabilinu stóð. Þessum fjölda náðu 59% sjúklinga í hópnum sem fékk metýlnaltrexón 12 mg daglega ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu), 61% þeirra sem fengu lyfið annan hvern dag ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu) og 38% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu. Viðbótargreining mat hlutfall sjúklinga með ≥ 3 heilar RFBM á viku og fjölgun um ≥ 1 heilar RFBM á viku síðustu 3 af 4 meðferðarvikunum. Þessu náðu 28,7% sjúklinga sem fengu metýlnaltrexón 12 mg daglega ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu), 14,9% sjúklinga sem fengu lyfið annan hvern dag ($p < 0,012$ samanborið við lyfleysu) og 6,2% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Engin merki voru um mun á öryggi eða verkun milli kynja. Ekki var hægt að greina áhrif kynþátta, þar sem þýðið var að stærstum hluta af hvíta kynstofninum (90%). Miðgildi daglegra skammta ópíóíða var hvorki marktækt frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Ekki voru klínískt mikilvægar breytingar frá upphafsgildi í stigun verkja, hvorki hjá sjúklingunum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Notkun metýlnaltrexónbrómíðs til meðferðar á hægðatregðu af völdum ópíóíða umfram 48 vikur hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum.

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma

Sýnt var fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs við meðferð á hægðatregðu af völdum ópíóíða hjá sjúklingum á líknandi meðferð í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Í þessum rannsóknum var miðgildi aldurs 68 ár (21-100 ár); 51 % voru konur. Í báðum rannsóknunum höfðu sjúklingarnir langt genginn ólæknandi sjúkdóm og takmarkaðar lífslíkur, flestir með ólæknandi krabbamein, en aðrir voru greindir með langvinna lungnateppu/lungnaþembu á lokastigi, hjartasjúkdóm/hjartabilun, Alzheimers sjúkdóm/vitglöp, HIV/alnæmi eða aðra langt gengna sjúkdóma. Áður en skimun fór fram var hægðatregða af völdum ópíóíða skilgreind annaðhvort sem færri hægðir en þrisvar sinnum síðastliðna viku, eða engar hægðir í meira en 2 daga.

Í rannsókn 301 var gerður tvíblindur samanburður á stökum 0,15 mg/kg skammti af metýlnaltrexónbrómíði eða 0,3 mg/kg skammti af metýlnaltrexónbrómíði, gefnum undir húð, og lyfleysu. Eftir að skammturinn hafði verið gefinn, tvíblint, var honum fylgt eftir með opinni 4-víkna rannsókn þar sem nota mátti metýlnaltrexónbrómíð eftir þörfum, en þó ekki meira en einn skammt á sólarhring. Á báðum rannsóknartímabilunum héldu sjúklingarnir áfram sinni hefðbundnu hægðalosandi meðferð. Í heild fengu 154 sjúklingar meðferð á tvíblinda tímabilinu (metýlnaltrexónbrómíð 0,15 mg/kg, n=47, metýlnaltrexónbrómíð 0,3 mg/kg, n=55 og n=52 fengu lyfleysu). Meginendapunktur rannsóknarinnar var það hlutfall sjúklinga sem hafði hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að skammturinn af rannsóknarlyfinu var gefinn, tvíblint. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var marktækt hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir skammtinn sem gefinn var tvíblint (62 % fyrir 0,15 mg/kg og 58 % fyrir 0,3 mg/kg), en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (14 %); $p<0,0001$ fyrir báða skammtana í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn 302 var gerður tvíblindur samanburður á skömmtum af metýlnaltrexónbrómíð sem gefnir voru undir húð annan hvern dag í tvær vikur og lyfleysu. Í fyrstu vikunni (daga 1, 3, 5 og 7), fengu sjúklingar annaðhvort 0,15 mg/kg af metýlnaltrexónbrómíði eða lyfleysu. Í annarri vikunni mátti auka þann skammt sem sjúklingurinn hafði fengið í 0,30 mg/kg ef sjúklingurinn hafði hægðir tvisvar eða sjaldnar án bráðahægðalyfs fram að 8. degi. Minnka mátti þann skammt sem sjúklingi var ávísað hvenær sem var, byggt á þoli hans. Niðurstöður frá 133 sjúklingum (62 sem fengu metýlnaltrexónbrómíð og 71 sem fékk lyfleysu) voru greindar. Meginendapunktarnir voru tveir: hlutfall sjúklinga sem hafði hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að fyrsti skammturinn af rannsóknarlyfinu var gefinn og hlutfall sjúklinga sem höfðu hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að minnsta kosti tvo af fyrstu fjórum skömmtum rannsóknarlyfsins. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir fyrsta skammtinn (48 %) en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (16 %); $p<0,0001$. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var einnig marktækt hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir að minnsta kosti tvo af fyrstu fjórum skömmtunum (52 %) en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (9 %); $p<0,0001$. Þéttleiki hægða batnaði ekki að marki hjá sjúklingum sem höfðu mjúkar hægðir fyrir meðferð.

Í hvorugri rannsókninni kom nokkuð fram sem benti til þess að aldur eða kyn hefði áhrif á öryggi eða verkun. Ekki var hægt að kanna áhrif á kynþátt þar sem rannsóknarhópurinn samanstóð að mestu af hvítu fólki (88 %).

Sýnt var fram á endingu svörunar í rannsókn 302, þar sem tíðni hægðalosunar var stöðug allt frá fyrsta skammti og framyfir sjöunda skammt á tvíblinda tímabilinu sem stóð í tvær vikur.

Einnig var sýnt fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs í opinni meðferð sem gefin var frá 2. degi og til loka 4. viku í rannsókn 301 og í tveimur opnum framhaldsrannsóknum (301EXT og 302EXT) þar sem metýlnaltrexónbrómíð var gefið eftir þörfum í allt að 4 mánuði (fram að þessu aðeins 8 sjúklingar). Í heild fengu 136 sjúklingar að minnsta kosti einn skammt á opinn hátt í rannsókn 301, 21 sjúklingur í rannsókn 301EXT og 82 sjúklingar í rannsókn 302EXT. Relistor var gefið á 3,2 daga fresti (miðgildi skammtabils með dreifinguna 1 til 39 dagar).

Tíðni hægðalosandi svörunar hélst alla framhaldsmeðferðina hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram meðferð.

Í þessum rannsóknum voru engin marktæk tengsl á milli upphaflegs óþjófaskammts og hægðalosandi svörunar hjá þeim sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð. Auk þess var ekki mikilvægur munur á miðgildi daglegs skammts af óþjófíðum, hvorki hjá sjúklingum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíði né þeim sem fengu lyfleysu. Engar klínískt mikilvægar breytingar urðu á mæligildum verkja frá upphafsgildum, hvorki hjá sjúklingunum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Áhrif á endurskautun í hjarta

Í tvíblindri, slembaðri, EKG rannsókn á samhliða hópum 207 heilbrigðra sjálfboðaliða sem fengu staka skammta af metýlnaltrexónbrómíði undir húð (0,15 mg/kg, 0,30 mg/kg og 0,50 mg/kg), voru engin merki um QT/QTc lengingu og ekkert sem benti til áhrifa á aðra þætti á EKG eða lögun bylgna í samanburði við lyfleysu og virkt lyf (400 mg af moxifloxacíni til inntöku).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Metýlnaltrexónbrómíð frásogast hratt, hámarksþéttni (C_{max}) næst u.þ.b. 0,5 klst. eftir gjöf undir húð. Hámarksþéttni C_{max} og AUC gildi (svæðið undir blóðþéttni-tímaferlinum) hækka í réttu hlutfalli við skammta, þegar skammtar eru auknir úr 0,15 mg/kg í 0,5 mg/kg. Nýting 0,30 mg/kg skammts undir húð er 82 % af nýtingu 0,30 mg/kg skammts í bláæð.

Dreifing

Metýlnaltrexónbrómíð dreifist í meðallagi mikið út í vefi. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) er u.þ.b. 1,1 L/kg. Metýlnaltrexónbrómíð bínst lítið við plasmaprótein hjá mönnum (11,0 % til 15,3 %) samkvæmt jafnvægissskilun (equilibrium dialysis).

Umbrot

Metýlnaltrexónbrómíð er ekki mikið umbrotið hjá mönnum sé tekið mið af magni umbrotsefna sem finnst í metýlnaltrexónbrómíð úrgangsefnum líkamans. Svo virðist sem umbrot yfir í metýl-6-naltrexól ísomera og metýlnaltrexónsúlfat sé helsta umbrotsleiðin. Hver ísómeri metýl-6-naltrexóls virðist hafa minni blokkandi áhrif en metýlnaltrexón, og lítið er af þeim í plasma eða sem svarar til um 8 % af lyfinu og afleiðum þess. Metýlnaltrexónsúlfat er óvirkt niðurbrotsefni og svarar til 25 % af lyfinu og afleiðum þess. N-demetylering á metýlnaltrexónbrómíði til myndunar naltrexóns er mjög lítil, eða sem svarar 0,06 % af gefnum skammti.

Brotthvarf

Brotthvarf metýlnaltrexónbrómíðs verður fyrst og fremst á formi óbreytts virks efnis. Um það bil helmingur af skammtinum skilst út í þvagi og nokkru minna í saur. Helmingunartími dreifingar og brotthvarfs ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 8 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif vægrar og miðlungsmikillar skerðingar á lifrarstarfsemi á útsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði hafa verið rannsökuð hjá 8 einstaklingum í Child Pugh flokki A og 8 einstaklingum í Child-Pugh flokki B og samanburður gerður við heilbrigða einstaklinga. Niðurstöðurnar sýndu engin mikilvæg áhrif af skertri lifrarstarfsemi á AUC eða C_{max} metýlnaltrexónbrómíðs. Áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf metýlnaltrexónbrómíðs hafa ekki verið rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á sjálfboðaliðum með mismunandi mikið skerta nýrnastarfsemi sem fengu einn stakan 0,30 mg/kg skammt af metýlnaltrexónbrómíði hafði skert nýrnastarfsemi veruleg áhrif á útskilnað metýlnaltrexónbrómíðs um nýru. Úthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs um nýru minnkaði með aukinni skerðingu á nýrnastarfsemi. Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi minnkaði úthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs um nýru 8-9falt; hins vegar leiddi þetta þetta einungis til tvöfaldrar aukningar á heildarútsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði (AUC). Ekki varð breyting á C_{max} að ráði. Engar rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í blóðsskilun.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Í rannsókn sem bar saman lyfjahvörf metýlnaltrexónbrómíðs eftir staka og endurtekna 24 mg skammta í bláæð, hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum (18 til 45 ára, n=10) og öldruðum einstaklingum (65 ára og eldri, n=10), kom fram að áhrif aldurs á útsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði voru minniháttar. Meðalgildi C_{max} og AUC við jafnvægi hjá öldruðum voru 545 ng/ml og 412 ng klst./ml, um það bil 8,1 % og 20 % hærri en hjá ungum einstaklingum. Því er ekki mælt með skammtaaðlögun á grundvelli aldurs.

Kyn

Enginn marktækur munur hefur komið fram milli kynja.

Líkamsþyngd

Heildargreining á niðurstöðum lyfjahvarfarannsóknna hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi að útsetning fyrir metýlnaltrexónbrómíði, aðlöguð m.t.t. skammta, mg/kg, jókst með aukinni líkamsþyngd. Meðalútsetning fyrir metýlnaltrexónbrómíði, af 0,15 mg/kg skammti þegar líkamsþyngd var á bilinu 38 til 114 kg var 179 (á bilinu 139-240) ng•klst./ml. Þessari útsetningu fyrir 0,15 mg/kg skammti er hægt að ná með því að aðlaga skammtinn að þyngd með því að nota 8 mg skammt fyrir líkamsþyngd frá 38 kg að 62 kg og 12 mg skammt fyrir líkamsþyngd 62 til 114 kg, en þá verður útsetning að meðaltali 187 (á bilinu 148-220) ng•klst./ml. Að auki sýndi greiningin að skammtarnir 8 mg fyrir líkamsþyngd 38 kg að 62 kg og 12 mg fyrir líkamsþyngd 62 til 114 kg samsvara að meðaltali 0,16 mg/kg skammti (á bilinu 0,21-0,13) og 0,16 mg/kg skammti (á bilinu 0,19-0,11) hvor fyrir sig, samkvæmt dreifingu líkamsþyngdar sjúklinga sem tóku þátt í rannsóknum 301 og 302.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Áhrif á hjarta komu fram í sumum forklínískum rannsóknum hjá hundum (lenging boðspennu í Pukinje trefjum eða lenging QTc bils). Ekki er vitað af hverju þessi áhrif koma fram; hins vegar virðast áhrifin ekki tengjast kalíum jónagöngum í hjarta manna.

Inndælingar með 150 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð drógu úr frjósemi hjá rottum. Skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) hafði ekki áhrif á frjósemi eða á æxlun almennt.

Ekkert benti til skaðlegra áhrifa á fóstur hjá rottum eða kaninum. Inndælingar 150/100 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð hjá rottum leiddu til minni þyngdar afkvæma en skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) höfðu engin áhrif á got eða lifun og vöxt afkvæma.

Metýlnaltrexónbrómíð skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Rannsóknir hafa verið gerðar á ungum rottum og ungum hundum. Eftir inndælingu metýlnaltrexónbrómíðs í æð voru ungar rottur næmari en fullorðnar rottur fyrir eiturverkun sem tengdist metýlnaltrexóni. Hjá ungum rottum sem var gefið metýlnaltrexónbrómíð í æð í 13 vikur, komu fram aukaverkanir (tilfelli krampa og erfiðleikar við öndun) við skammta (≥ 3 mg/kg/dag) og útsetningu (5,4-föld útsetning {AUC} hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf með 0,15 mg/kg undir húð) sem voru minni en skammtar sem ollu svipuðum eiturverkunum hjá fullorðnum rottum (20 mg/kg/dag). Engar aukaverkanir komu fram hjá ungum rottum við 1 mg/kg/dag eða hjá fullorðnum rottum við 5 mg/kg/dag (1,6-föld og 7,8-föld útsetning {AUC} hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf undir húð með 0,15 mg/kg).

Eftir inndælingu metýlnaltrexónbrómíðs í æð í 13 vikur kom fram svipuð eiturveikun tengd metýlnaltrexóni bæði hjá ungum og fullorðnum hundum. Hjá ungum og fullorðnum hundum sem fengu 20 mg/kg/dag af metýlnaltrexónbrómíði komu fram einkenni um eiturveikun í miðtaugakerfi og lenging QTc bils. Engar aukaverkanir komu fram hjá ungum eða fullorðnum hundum við skammta með 5 mg/kg/dag (44 sinnum útsetning hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf undir húð með 0,15 mg/kg).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumkalsíumedetat
Glýsín hýdróklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

4 ár.

Eftir að það hefur verið dregið upp í sprautuna:
Vegna ljósnæmis á að nota stungulyfið innan 24 klukkustunda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði lyfsins í sprautunni, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært einnota hettuglas, gler af gerð I, grár bútýlgúmmítappi, álinnsigli og lok sem smellt er af.

Hvert hettuglas inniheldur 0,6 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningar með

1 hettuglasi,
2 hettuglösum með 2 sæfðum 1 ml sprautum til inndælingar með inndraganlegri nál og
4 sprittþurrkum; eða
7 hettuglösum með 7 sæfðum 1 ml sprautum til inndælingar með inndraganlegri nál og
14 sprittþurrkum; eða
2 hettuglösum með 2 sæfðum 1 ml sprautum til inndælingar með öryggisnál og 4 sprittþurrkum; eða
7 hettuglösum með 7 sæfðum 1 ml sprautum til inndælingar með öryggisnál og 14 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. júlí 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. maí 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Relistor 8 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta með 0,4 ml inniheldur 8 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða fölgul lausn, án sýnilegra agna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Relistor er ætlað til meðferðar við hægðatregðu af völdum ópíóíða þegar svörun við hægðalosandi meðferð hefur verið ófullnægjandi hjá fullorðnum sjúklingum, 18 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna verki (nema hjá sjúklingum með langt gengna sjúkdóma sem fá líknandi meðferð)

Ráðlagður skammtur af metýlnaltrexónbrómíði er 12 mg (0,6 ml af lausn) undir húð, eins og þörf krefur, gefinn sem a.m.k. 4 skammtar á viku, allt að einu sinni á dag (7 skammtar á viku).

Hjá þessum sjúklingum skal hætta meðferð með hefðbundnum hægðalosandi lyfjum þegar meðferð hefst með Relistor (sjá kafla 5.1).

Aðeins á að nota Relistor í 8 mg áfylltri sprautu til að meðhöndla þessa sjúklinga þegar læknisfræðilegt ástand krefst þess að skammtar séu minnkaðir í 8 mg (0,4 ml af lausn), sjá kaflann Sérstakir sjúklingahópar.

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma (sjúklingar sem fá líknandi meðferð)

Ráðlagður skammtur af metýlnaltrexónbrómíði er 8 mg (0,4 ml af lausn) (fyrir sjúklinga sem vega 38-61 kg) eða 12 mg (0,6 ml af lausn) (fyrir sjúklinga sem vega 62-114 kg).

Skammtar eru venjulega gefnir í einu lagi annan hvern dag. Skammta má einnig gefa með lengra millibili, allt eftir klínískri þörf.

Gefa má sjúklingum tvo skammta með sólarhrings millibili, ef engin svörun (hægðalosun) hefur átt sér stað eftir skammtinn fyrri daginn.

Sjúklingar sem vega minna en 38 kg eða meira en 114 kg eiga að nota Relistor hettuglös vegna þess að ekki er hægt að gefa nákvæmlega ráðlagðan mg/kg skammt með áfylltri sprautu.

Hjá sjúklingum sem fá líknandi meðferð er Relistor bætt við hefðbundna hægðalosandi meðferð (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaæðlögum á grundvelli aldurs (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín.), skal minnka skammt metýlnaltrexónbrómíðs úr 12 mg í 8 mg (0,4 ml af lausn) fyrir þá sem vega 62 til 114 kg. Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi sem vega minna en 62 kg eða meira en 114 kg (sjá kafla 5.2) þurfa að minnka mg/kg skammtinn um 50 %. Þessi sjúklingar eiga að nota Relistor hettuglös en ekki áfyllta sprautu. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem hafa nýrnasjúkdóm á lokastigi og eru á blóðskilun og ekki er mælt með notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Engin þörf er á æðlögum hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi mikla skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og ekki er mælt með notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Relistor er gefið með inndælingu undir húð.

Mælt er með því að inndæling sé gerð á nýjum stungustað í hvert sinn. Gefið inndælinguna ekki í húð sem er aum, marín, rauð eða hörð. Forðist svæði þar sem eru ör eða húðslit.

Þau þrjú svæði sem mælt er með að gefa Relistor inndælingu í, eru læri, kviður og upphandleggir.

Relistor má gefa með inndælingu, án tillits til máltíða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Metýlnaltrexónbrómíð má ekki nota hjá sjúklingum þegar vitað er um stíflu í meltingarvegi eða grunur um slíka stíflu, hjá sjúklingum þar sem augin hætta er á endurteknum stíflum eða hjá sjúklingum með brátt kviðarástand (acute surgical abdomen) vegna þess að möguleiki er á rofi í meltingarvegi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleiki og versnun einkenna

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna tafarlaust um alvarleg, þrálát og/eða versnandi sjúkdómseinkenni.

Ef verulegur eða viðvarandi niðurgangur verður meðan á meðferð stendur, skal ráðleggja sjúklingum að hætta meðferð með Relistor og ráðfæra sig við lækni.

Hægðatregða sem ekki tengist notkun ópíóíða

Virgni metýlnaltrexónbrómíðs hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með hægðatregðu af völdum ópíóíða. Því skal ekki nota Relistor hjá sjúklingum sem hafa hægðatregðu sem ekki tengist notkun ópíóíða.

Skýndileg hægðalosun

Niðurstöður klínískra rannsókna benda til þess að meðferð með metýlnaltrexónbrómíði geti leitt til skýndilegrar hægðalosunar (innan 30 til 60 mínútna að meðaltali).

Lengd meðferðar

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðun sjúklingum með langt gengna sjúkdóma

Meðferð með metýlnaltrexónbrómíði hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum lengur en 4 mánuði hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma og skal lyfið því aðeins notað í takmarkaðan tíma (sjá kafla 5.1).

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með gjöf metýlnaltrexónbrómíðshanda sjúklingum sem hafa verulega skerðingu á lifrarstarfsemi né sjúklingum sem hafa nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast blóðskilunar (sjá kafla 4.2).

Sjúkdómar í meltingarvegi og rof í meltingarvegi

Sýna ber aðgát við notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum ef vitað er eða grunur leikur á að þeir séu með skemmdir í meltingarvegi.

Notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum með ristilstóma, hollegg í kvið, virka sarpbólgu (diverticular disease) eða hægðateppu (fecal impaction) hefur ekki verið rannsökuð. Því skal gæta varúðar við gjöf Relistor handa þeim sjúklingum.

Eftir leyfisveitingu hefur verið tilkynnt um tilvik um rof í meltingarvegi eftir notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum með ástand sem gæti tengst staðbundnum eða dreifðum veikleika í vegg meltingarvegarins (t.d. magasár, tállokun ristils (Ogilvies-heilkenni), sarpsjúkdóms, ífarandi illkynja vöxtur í meltingarvegi eða meinvörp í lífhimnu). Taka þarf tillit til heildaráhættu/-ávinnings þegar metýlnaltrexónbrómíð er notað hjá sjúklingum með þessa sjúkdóma eða aðra sjúkdóma sem geta valdið veikleika í vegg meltingarvegarins (t.d. svæðisgarnabólga). Fylgjast ætti með sjúklingum m.t.t. alvarlegra, þráláttra eða versnandi kviðverkja; ef vart verður við slíkt ætti að stöðva notkun metýlnaltrexónbrómíðs.

Fráhvarfseinkenni vegna ópíóíða

Einkenni sem samræmast fráhvarfseinkennum vegna ópíóíða, þ.m.t. ofsvitnun, hrollur, uppköst, kviðverkur, hjartsláttarónot og roði hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með metýlnaltrexónbrómíði. Hjá sjúklingum þar sem truflanir eru á blóð-heila þröskuldi getur verið aukin hætta á fráhvarfseinkennum vegna ópíóíða og/eða minnkaðri verkjastillingu. Þetta ætti að hafa í huga þegar slíkum sjúklingum er ávísað metýlnaltrexónbrómíði.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er í eðli sínu natríumsnautt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Metýlnaltrexónbrómíð hefur ekki áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróms P450 (CYP) ísóensíma. Metýlnaltrexónbrómíð umbrotnar að litlu leyti fyrir tilstilli CYP ísóensíma. *In vitro* rannsóknir á umbrotum benda til þess að metýlnaltrexónbrómíð hamli ekki virkni CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP3A4, en hafi væg hamlandi áhrif á umbrot CYP2D6 hvarfefna. Í klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja, hjá heilbrigðum, fullorðnum, karlkyns

einstaklingum, hafði 0,3 mg/kg skammtur af metýlnaltrexónbrómíði, undir húð, ekki marktæk áhrif á umbrot dextrómetorfans, sem er CYP2D6 hvarfefni.

Tilhneiging til milliverkunar sem tengd er lífrænni katjóna flutningseind (organic cation transporter, OCT) milli metýlnaltrexónbrómíðs og OCT-hemils, var rannsökuð hjá 18 heilbrigðum einstaklingum með því að bera saman lyfjahvörf eftir einn stakan skammt af metýlnaltrexónbrómíði fyrir og eftir endurtekna 400 mg skammta af címetidíni. Nýrnaúthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs var minnkuð eftir gjöf endurtekinna skammta af címetidíni (úr 31 l/klst. í 18 l/klst.). Hins vegar leiddi þetta til lítillar minnkunar á heildarúthreinsun (úr 107 l/klst. í 95 l/klst.). Af þessum sökum sást engin mikilvæg breyting á AUC metýlnaltrexónbrómíðs, né C_{max} , eftir gjöf endurtekinna skammta af címetidíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun metýlnaltrexónbrómíðs á meðgöngu. Dýraránnsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun við stóra skammta (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota metýlnaltrexónbrómíð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort metýlnaltrexónbrómíð skilst út í brjóstamjólk. Dýraránnsóknir hafa sýnt útskilnað metýlnaltrexónbrómíðs í móðurmjólk dýra. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með metýlnaltrexónbrómíði.

Frjósemi

Inndælingar með 150 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð drógu úr frjósemi hjá rottum. Skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) hafði ekki áhrif á frjósemi eða á æxlun almennt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metýlnaltrexónbrómíð hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Sundl getur átt sér stað og það getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar hjá öllum sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð, á öllum stigum samanburðarannsóknna með lyfleysu, voru kviðverkir, ógleði, niðurgangur og vindgangur. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst:

Taugakerfi

Algengar: Sundl

Algengar: Einkenni lík ópíóíðfráhvarfi (hrollur, skjálfti, nefrennsli, hárris, hitasteypa, hjartsláttarónot, ofsviti, uppköst, kviðverkur)

Meltingarfæri

Tíðni ekki þekkt: Rof í meltingarvegi (sjá kafla 4.4)

Algengar: Uppköst

Mjög algengar: Kviðverkir, ógleði, niðurgangur, vindgangur

Húð og undirhúð

Algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. stingur, sviði, verkur, roði, bjúgur)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum kom fram stöðutengdur lágþrýstingur af 0,64 mg/kg skammti sem gefinn var í einu lagi í bláæð (bolus).

Ef ofskömmtn á sér stað, skal fylgjast með því hvort fram komi einkenni stöðutengds lágþrýstings og hafa samband við lækni komi slík einkenni fram. Hefja skal meðferð eins og við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við hægðatregðu. Ópíóíð blokkar með útlæga verkun, ATC flokkur: A06AH01.

Verkunarháttur

Metýlnaltrexónbrómíð er sértækur blokki ópíóíð bindingar við mu-viðtakann. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að metýlnaltrexónbrómíð er blokki á mu-ópíóíð viðtakann (hömlunarstuðull $[K_i] = 28 \text{ nM}$), með 8falt minni áhrif á kappa ópíóíð viðtaka ($K_i = 230 \text{ nM}$) og mun minni sækni í delta ópíóíð viðtaka.

Þar sem metýlnaltrexónbrómíð er fjörgilt amíð er geta þess til að fara yfir blóð-heilaþröskuldinn takmörkuð. Þetta veldur því að metýlnaltrexónbrómíð getur blokkað mu-ópíóíð viðtaka úttaugakerfisins, í vefjum svo sem meltingarvegi, án þess að hafa áhrif á ópíóíðmiðlaða verkjastillandi verkun í miðtaugakerfinu.

Klínísk verkun og öryggi

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna verki sem ekki eru af völdum krabbameins (12 mg skammtur)

Sýnt var fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs við meðferð á hægðatregðu af völdum ópíóíða hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki voru af völdum krabbameins í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 3356). Í þessari rannsókn var miðgildi aldurs sjúklinga 49 ár (23-83 ár); 60% voru konur. Hjá meirihluta sjúklinga var aðalgreiningin bakverkur.

Í rannsókn 3356 voru 4-vikna meðferðir með metýlnaltrexónbrómíði 12 mg einu sinni á dag og metýlnaltrexónbrómíði 12 mg annan hvern dag bornar saman við lyfleysu. Fjögurra vikna, tvíblinda tímabilinu var fylgt eftir með 8-vikna opnu tímabili þar sem nota átti metýlnaltrexónbrómíð eftir þörfum, en ekki oftast en einu sinni á dag. Alls voru 460 sjúklingar (metýlnaltrexónbrómíð 12 mg einu sinni á dag, n=150, metýlnaltrexónbrómíð 12 mg annan hvern dag, n=148, lyfleysa, n=162) meðhöndlaðir á tvíblinda tímabilinu. Sjúklingar voru með sögu um langvinnan verk sem ekki var af völdum krabbameins og tóku ópíóíða í stöðugum skömmtum sem námu a.m.k. 50 mg af jafngildi morfíns til inntöku á dag. Sjúklingar voru með hægðatregðu af völdum ópíóíða (hægðir án bráðahægðalyfja < 3 sinnum á viku á skimunartíma). Sjúklingar þurftu að hætta allri notkun hægðalyfja.

Annar aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem höfðu hægðir án bráðahægðalyfja (Rescue Free Bowel Movements - RFBM) innan 4 klukkustunda frá fyrsta skammti og hinn var prósent virkra inndælinga sem leiddu til RFBM innan 4 klukkustunda meðan á tvíblinda tímabilinu stóð. RFBM var skilgreint sem hægðir sem komu til án þess að hægðalyf hefðu verið notuð 24 klukkustundir þar á undan.

Hlutfall sjúklinga sem höfðu RFBM innan 4 klukkustunda frá fyrsta skammti var 34,2% í samanlögðum metýlnaltrexónbrómíð hópnum borið saman við 9,9% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$). Meðalprósent RFBM innan 4 klukkustunda frá gjöf metýlnaltrexónbrómíðs var 28,9% hjá þeim sem fengu lyfið einu sinni á dag og 30,2% hjá þeim sem fengu lyfið annan hvern dag, samanborið við 9,4% og 9,3% fyrir samsvarandi lyfleysuhópa ($p < 0,001$).

Lykilaukaendapunktur leiðréttrar meðalbreytingar frá upphafsgildi á fjölda RFBM á viku var 3,1 hjá hópnum sem fékk metýlnaltrexónbrómíð 12 mg einu sinni á dag, 2,1 hjá hópnum sem fékk metýlnaltrexónbrómíð 12 mg annan hvern dag og 1,5 hjá lyfleysuhópnum á 4-vikna tvíblinda tímabilinu. Munurinn á metýlnaltrexónbrómíði 12 mg einu sinni á dag og lyfleysu, sem nam 1,6 RFBM á viku, er tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$) og klínískt mikilvægur.

Annar aukaendapunktur mat hlutfall sjúklinga með ≥ 3 RFBM á viku meðan á 4-vikna tvíblinda tímabilinu stóð. Þessum fjölda náðu 59% sjúklinga í hópnum sem fékk metýlnaltrexón 12 mg daglega ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu), 61% þeirra sem fengu lyfið annan hvern dag ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu) og 38% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu. Viðbótargreining mat hlutfall sjúklinga með ≥ 3 heilar RFBM á viku og fjölgun um ≥ 1 heilar RFBM á viku síðustu 3 af 4 meðferðarvikunum. Þessu náðu 28,7% sjúklinga sem fengu metýlnaltrexón 12 mg daglega ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu), 14,9% sjúklinga sem fengu lyfið annan hvern dag ($p < 0,012$ samanborið við lyfleysu) og 6,2% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Engin merki voru um mun á öryggi eða verkun milli kynja. Ekki var hægt að greina áhrif kynþátta, þar sem þýðið var að stærstum hluta af hvíta kynstofninum (90%). Miðgildi daglegra skammta ópíóíða var hvorki marktækt frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Ekki voru klínískt mikilvægar breytingar frá upphafsgildi í stigun verkja, hvorki hjá sjúklingunum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Notkun metýlnaltrexónbrómíðs til meðferðar á hægðatregðu af völdum ópíóíða umfram 48 vikur hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum.

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma

Sýnt var fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs við meðferð á hægðatregðu af völdum ópíóíða hjá sjúklingum á líknandi meðferð í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Í þessum rannsóknum var miðgildi aldurs 68 ár (21-100 ár); 51 % voru konur. Í báðum rannsóknunum höfðu sjúklingarnir langt genginn ólæknandi sjúkdóm og takmarkaðar lífslíkur, flestir með ólæknandi krabbamein, en aðrir voru greindir með langvinna lungnateppu/lungnaþembu á lokastigi, hjartasjúkdóm/hjartabilun, Alzheimers sjúkdóm/vitglöp, HIV/alnæmi eða aðra langt gengna

sjúkdóma. Áður en skimun fór fram var hægðatregða af völdum ópíóíða skilgreind annaðhvort sem færri hægðir en þrisvar sinnum síðastliðna viku, eða engar hægðir í meira en 2 daga.

Í rannsókn 301 var gerður tvíblindur samanburður á stökum 0,15 mg/kg skammti af metýlnaltrexónbrómíði eða 0,3 mg/kg skammti af metýlnaltrexónbrómíði, gefnum undir húð, og lyfleysu. Eftir að skammturinn hafði verið gefinn, tvíblint, var honum fylgt eftir með opinni 4-víkna rannsókn þar sem nota mátti metýlnaltrexónbrómíð eftir þörfum, en þó ekki meira en einn skammt á sólarhring. Á báðum rannsóknartímabilunum héldu sjúklingarnir áfram sinni hefðbundnu hægðalosandi meðferð. Í heild fengu 154 sjúklingar meðferð á tvíblinda tímabilinu (metýlnaltrexónbrómíð 0,15 mg/kg, n=47, metýlnaltrexónbrómíð 0,3 mg/kg, n=55 og n=52 fengu lyfleysu). Meginendapunktur rannsóknarinnar var það hlutfall sjúklinga sem hafði hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að skammturinn af rannsóknarlyfinu var gefinn, tvíblint. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var marktækt hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir skammtinn sem gefinn var tvíblint (62 % fyrir 0,15 mg/kg og 58 % fyrir 0,3 mg/kg), en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (14 %); $p < 0,0001$ fyrir báða skammtana í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn 302 var gerður tvíblindur samanburður á skömmtum af metýlnaltrexónbrómíð sem gefnir voru undir húð annan hvern dag í tvær vikur og lyfleysu. Í fyrstu vikunni (daga 1, 3, 5 og 7), fengu sjúklingar annaðhvort 0,15 mg/kg af metýlnaltrexónbrómíði eða lyfleysu. Í annari vikunni mátti auka þann skammt sem sjúklingurinn hafði fengið í 0,30 mg/kg ef sjúklingurinn hafði hægðir tvisvar eða sjaldnar án bráðahægðalyfs fram að 8. degi. Minnka mátti þann skammt sem sjúklingi var ávísað hvenær sem var, byggt á þoli hans. Niðurstöður frá 133 sjúklingum (62 sem fengu metýlnaltrexónbrómíð og 71 sem fékk lyfleysu) voru greindar. Meginendapunktarnir voru tveir: hlutfall sjúklinga sem hafði hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að fyrsti skammturinn af rannsóknarlyfinu var gefinn og hlutfall sjúklinga sem höfðu hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að minnsta kosti tvo af fyrstu fjórum skömmtum rannsóknarlyfsins. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir fyrsta skammtinn (48 %) en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (16 %); $p < 0,0001$. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var einnig marktækt hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir að minnsta kosti tvo af fyrstu fjórum skömmtum (52 %) en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (9 %); $p < 0,0001$. Þéttleiki hægða batnaði ekki að marki hjá sjúklingum sem höfðu mjúkar hægðir fyrir meðferð.

Í hvorugri rannsókninni kom nokkuð fram sem benti til þess að aldur eða kyn hefði áhrif á öryggi eða verkun. Ekki var hægt að kanna áhrif á kynþátt þar sem rannsóknarhópurinn samanstóð að mestu af hvítu fólki (88 %).

Sýnt var fram á endingu svörunar í rannsókn 302, þar sem tíðni hægðalosunar var stöðug allt frá fyrsta skammti og framyfir sjöunda skammt á tvíblinda tímabilinu sem stóð í tvær vikur. Einnig var sýnt fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs í opinni meðferð sem gefin var frá 2. degi og til loka 4. viku í rannsókn 301 og í tveimur opnum framhaldsrannsóknum (301EXT og 302EXT) þar sem metýlnaltrexónbrómíð var gefið eftir þörfum í allt að 4 mánuði (fram að þessu aðeins 8 sjúklingar). Í heild fengu 136 sjúklingar að minnsta kosti einn skammt á opinn hátt í rannsókn 301, 21 sjúklingur í rannsókn 301EXT og 82 sjúklingar í rannsókn 302EXT. Relistor var gefið á 3,2 daga fresti (miðgildi skammtabils með dreifinguna 1 til 39 dagar).

Tíðni hægðalosandi svörunar hélst alla framhaldsmeðferðina hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram meðferð.

Í þessum rannsóknum voru engin marktæk tengsl á milli upphaflegs ópíóíðaskammts og hægðalosandi svörunar hjá þeim sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð. Auk þess var ekki mikilvægur munur á miðgildi daglegs skammts af ópíóíðum, hvorki hjá sjúklingum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíði né þeim sem fengu lyfleysu. Engar klínískt mikilvægar breytingar urðu á mæligildum verkja frá upphafsgildum, hvorki hjá sjúklingunum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Áhrif á endurskautun í hjarta

Í tvíblindri, slembaðri, EKG rannsókn á samhliða hópum 207 heilbrigðra sjálfboðaliða sem fengu staka skammta af metýlnaltrexónbrómíði undir húð (0,15 mg/kg, 0,30 mg/kg og 0,50 mg/kg), voru engin merki um QT/QTc lengingu og ekkert sem benti til áhrifa á aðra þætti á EKG eða lögun bylgna í samanburði við lyfleysu og virkt lyf (400 mg af moxifloxacíni til inntöku).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Metýlnaltrexónbrómíð frásogast hratt, hámarksþéttni (C_{max}) næst u.þ.b. 0,5 klst. eftir gjöf undir húð. Hámarksþéttni C_{max} og AUC gildi (svæðið undir blóðþéttni-tímaferlinum) hækka í réttu hlutfalli við skammta, þegar skammtar eru auknir úr 0,15 mg/kg í 0,5 mg/kg. Nýting 0,30 mg/kg skammts undir húð er 82 % af nýtingu 0,30 mg/kg skammts í bláæð.

Dreifing

Metýlnaltrexónbrómíð dreifist í meðallagi mikið út í vefi. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) er u.þ.b. 1,1 L/kg. Metýlnaltrexónbrómíð bínst lítið við plasmaprótein hjá mönnum (11,0 % til 15,3 %) samkvæmt jafnvægissskilun (equilibrium dialysis).

Umbrot

Metýlnaltrexónbrómíð er ekki mikið umbrotið hjá mönnum sé tekið mið af magni umbrotsefna sem finnst í metýlnaltrexónbrómíð úrgangsefnum líkamans. Svo virðist sem umbrot yfir í metýl-6-naltrexól ísomera og metýlnaltrexónsúlfat sé helsta umbrotsleiðin. Hver ísómeri metýl-6-naltrexóls virðist hafa minni blokkandi áhrif en metýlnaltrexón, og lítið er af þeim í plasma eða sem svarar til um 8 % af lyfinu og afleiðum þess. Metýlnaltrexónsúlfat er óvirkt niðurbrotsefni og svarar til 25 % af lyfinu og afleiðum þess. N-demetylering á metýlnaltrexónbrómíði til myndunar naltrexóns er mjög lítil, eða sem svarar 0,06 % af gefnum skammti.

Brotthvarf

Brotthvarf metýlnaltrexónbrómíðs verður fyrst og fremst á formi óbreytts virks efnis. Um það bil helmingur af skammtinum skilst út í þvagi og nokkru minna í saur. Helmingunartími dreifingar og brotthvarfs ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 8 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif vægrar og miðlungsmikillar skerðingar á lifrarstarfsemi á útsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði hafa verið rannsökuð hjá 8 einstaklingum í Child-Pugh flokki A og 8 einstaklingum í Child-Pugh flokki B og samanburður gerður við heilbrigða einstaklinga. Niðurstöðurnar sýndu engin mikilvæg áhrif af skertri lifrarstarfsemi á AUC eða C_{max} metýlnaltrexónbrómíðs. Áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf metýlnaltrexónbrómíðs hafa ekki verið rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á sjálfboðaliðum með mismunandi mikið skerta nýrnastarfsemi sem fengu einn stakan 0,30 mg/kg skammt af metýlnaltrexónbrómíði hafði skert nýrnastarfsemi veruleg áhrif á útskilnað metýlnaltrexónbrómíðs um nýru. Úthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs um nýru minnkaði með aukinni skerðingu á nýrnastarfsemi. Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi minnkaði úthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs um nýru 8-9falt; hins vegar leiddi þetta þetta einungis til tvöfaldrar aukningar á heildarútsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði (AUC). Ekki varð breyting á C_{max} að ráði. Engar rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í blóðsskilun.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Í rannsókn sem bar saman lyfjahvörf metýlnaltrexónbrómíðs eftir staka og endurtekna 24 mg skammta í bláæð, hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum (18 til 45 ára, n=10) og öldruðum einstaklingum (65 ára og eldri, n=10), kom fram að áhrif aldurs á útsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði voru minniháttar. Meðalgildi C_{max} og AUC við jafnvægi hjá öldruðum voru 545 ng/ml og 412 ng klst./ml, um það bil 8,1 % og 20 % hærri en hjá ungum einstaklingum. Því er ekki mælt með skammtaaðlögun á grundvelli aldurs.

Kyn

Enginn marktækur munur hefur komið fram milli kynja.

Líkamsþyngd

Heildargreining á niðurstöðum lyfjahvarfarannsóknna hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi að útsetning fyrir metýlnaltrexónbrómíði, aðlöguð m.t.t. skammta, mg/kg, jókst með aukinni líkamsþyngd. Meðalútsetning fyrir metýlnaltrexónbrómíði, af 0,15 mg/kg skammti þegar líkamsþyngd var á bilinu 38 til 114 kg var 179 (á bilinu 139-240) ng•klst./ml. Þessari útsetningu fyrir 0,15 mg/kg skammti er hægt að ná með því að aðlaga skammtinn að þyngd með því að nota 8 mg skammt fyrir líkamsþyngd frá 38 kg að 62 kg og 12 mg skammt fyrir líkamsþyngd 62 til 114 kg, en þá verður útsetning að meðaltali 187 (á bilinu 148-220) ng•klst./ml. Að auki sýndi greiningin að skammtarnir 8 mg fyrir líkamsþyngd 38 kg að 62 kg og 12 mg fyrir líkamsþyngd 62 til 114 kg samsvara að meðaltali 0,16 mg/kg skammti (á bilinu 0,21-0,13) og 0,16 mg/kg skammti (á bilinu 0,19-0,11) hvor fyrir sig, samkvæmt dreifingu líkamsþyngdar sjúklinga sem tóku þátt í rannsóknum 301 og 302.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Áhrif á hjarta komu fram í sumum forklínískum rannsóknum hjá hundum (lenging boðspennu í Pukinje trefjum eða lenging QTc bils). Ekki er vitað af hverju þessi áhrif koma fram; hins vegar virðast áhrifin ekki tengjast kalíum jónagöngum í hjarta manna.

Inndælingar með 150 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð drógu úr frjósemi hjá rottum. Skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) hafði ekki áhrif á frjósemi eða á æxlun almennt.

Ekkert benti til skaðlegra áhrifa á fóstur hjá rottum eða kaninum. Inndælingar 150/100 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð hjá rottum leiddu til minni þyngdar afkvæma en skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) höfðu engin áhrif á got eða lifun og vöxt afkvæma.

Metýlnaltrexónbrómíð skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Rannsóknir hafa verið gerðar á ungum rottum og ungum hundum. Eftir inndælingu metýlnaltrexónbrómíðs í æð voru ungar rottur næmari en fullorðnar rottur fyrir eiturverkun sem tengdist metýlnaltrexóni. Hjá ungum rottum sem var gefið metýlnaltrexónbrómíð í æð í 13 vikur, komu fram aukaverkanir (tilfelli krampa og erfiðleikar við öndun) við skammta (≥ 3 mg/kg/dag) og útsetningu (5,4-föld útsetning {AUC} hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf með 0,15 mg/kg undir húð) sem voru minni en skammtar sem ollu svipuðum eiturverkunum hjá fullorðnum rottum (20 mg/kg/dag). Engar aukaverkanir komu fram hjá ungum rottum við 1 mg/kg/dag eða hjá fullorðnum rottum við 5 mg/kg/dag (1,6-föld og 7,8-föld útsetning {AUC} hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf undir húð með 0,15 mg/kg).

Eftir inndælingu metýlnaltrexónbrómíðs í æð í 13 vikur kom fram svipuð eiturverkun tengd metýlnaltrexóni bæði hjá ungum og fullorðnum hundum. Hjá ungum og fullorðnum hundum sem fengu 20 mg/kg/dag af metýlnaltrexónbrómíði komu fram einkenni um eiturverkun í miðtaugakerfi og lenging QTc bils. Engar aukaverkanir komu fram hjá ungum eða fullorðnum hundum við skammta með 5 mg/kg/dag (44 sinnum útsetning hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf undir húð með 0,15 mg/kg).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumkalsíumedetat
Glýsín hýdróklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,4 ml af stungulyfi, lausn.

Áfyllt sprauta úr glæru gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli, plastbullu og harðri pólýprópýlen nálarhlíf.

Pakkningar með 4, 7, 8 og 10 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. júlí 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. maí 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Relistor 12 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða fölgul lausn, án sýnilegra agna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Relistor er ætlað til meðferðar við hægðatregðu af völdum ópíóíða þegar svörun við hægðalosandi meðferð hefur verið ófullnægjandi hjá fullorðnum sjúklingum, 18 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna verki (nema hjá sjúklingum með langt gengna sjúkdóma sem fá líknandi meðferð)

Ráðlagður skammtur af metýlnaltrexónbrómíði er 12 mg (0,6 ml af lausn) undir húð, eins og þörf krefur, gefinn sem a.m.k. 4 skammtar á viku, allt að einu sinni á dag (7 skammtar á viku).

Hjá þessum sjúklingum skal hætta meðferð með hefðbundnum hægðalosandi lyfjum þegar meðferð hefst með Relistor (sjá kafla 5.1).

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma (sjúklingar sem fá líknandi meðferð)

Ráðlagður skammtur af metýlnaltrexónbrómíði er 8 mg (0,4 ml af lausn) (fyrir sjúklinga sem vega 38-61 kg) eða 12 mg (0,6 ml af lausn) (fyrir sjúklinga sem vega 62-114 kg).

Skammtar eru venjulega gefnir í einu lagi annan hvern dag. Skammta má einnig gefa með lengra millibili, allt eftir klínískri þörf.

Gefa má sjúklingum tvo skammta með sólarhrings millibili, ef engin svörun (hægðalosun) hefur átt sér stað eftir skammtinn fyrri daginn.

Sjúklingar sem vega minna en 38 kg eða meira en 114 kg eiga að nota Relistor hettuglös vegna þess að ekki er hægt að gefa nákvæmlega ráðlagðan mg/kg skammt með áfylltri sprautu.

Hjá sjúklingum sem fá líknandi meðferð er Relistor bætt við hefðbundna hægðalosandi meðferð (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun á grundvelli aldurs (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín.), skal minnka skammt metýlnaltrexónbrómíðs úr 12 mg í 8 mg (0,4 ml af lausn) fyrir þá sem vega 62 til 114 kg. Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi sem vega minna en 62 kg eða meira en 114 kg (sjá kafla 5.2) þurfa að minnka mg/kg skammtinn um 50 %. Þessi sjúklingar eiga að nota Relistor hettuglös en ekki áfyllta sprautu. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem hafa nýrnasjúkdóm á lokastigi og eru á blóðskilun og ekki er mælt með notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi mikla skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og ekki er mælt með notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Relistor er gefið með inndælingu undir húð.

Mælt er með því að inndæling sé gerð á nýjum stungustað í hvert sinn. Gefið inndælinguna ekki í húð sem er aum, marín, rauð eða hörð. Forðist svæði þar sem eru ör eða húðslit.

Þau þrjú svæði sem mælt er með að gefa Relistor inndælingu í, eru læri, kviður og upphandleggir.

Relistor má gefa með inndælingu, án tillits til máltíða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Metýlnaltrexónbrómíð má ekki nota hjá sjúklingum þegar vitað er um stíflu í meltingarvegi eða grunur um slíka stíflu, hjá sjúklingum þar sem augin hætta er á endurteknum stíflum eða hjá sjúklingum með brátt kviðarástand (acute surgical abdomen) vegna þess að möguleiki er á rofi í meltingarvegi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleiki og versnun einkenna

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna tafarlaust um alvarleg, þrálát og/eða versnandi sjúkdómseinkenni.

Ef verulegur eða viðvarandi niðurgangur verður meðan á meðferð stendur, skal ráðleggja sjúklingum að hætta meðferð með metýlnaltrexónbrómíði og ráðfæra sig við lækni.

Hægðatregða sem ekki tengist notkun ópíóíða

Virgni metýlnaltrexónbrómíðs hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með hægðatregðu af völdum ópíóíða. Því skal ekki nota Relistor hjá sjúklingum sem hafa hægðatregðu sem ekki tengist notkun ópíóíða.

Skyndileg hægðalosun

Niðurstöður klínískra rannsókna benda til þess að meðferð með metýlnaltrexónbrómíði geti leitt til skyndilegrar hægðalosunar (innan 30 til 60 mínútna að meðaltali).

Lengd meðferðar

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma

Meðferð með metýlnaltrexónbrómíði hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum lengur en 4 mánuði hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma og skal lyfið því aðeins notað í takmarkaðan tíma (sjá kafla 5.1).

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með gjöf metýlnaltrexónbrómíðs handa sjúklingum sem hafa verulega skerðingu á lifrarstarfsemi né sjúklingum sem hafa nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast blóðskilunar (sjá kafla 4.2).

Sjúkdómar í meltingarvegi og rof í meltingarvegi

Sýna ber aðgát við notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum ef vitað er eða grunur leikur á að þeir séu með skemmdir í meltingarvegi.

Notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum með ristilstóma, hollegg í kvið, virka sarpbólgu (diverticular disease) eða hægðateppu (fecal impaction) hefur ekki verið rannsökuð. Því skal gæta varúðar við gjöf Relistor handa þeim sjúklingum.

Eftir leyfisveitingu hefur verið tilkynnt um tilvik um rof í meltingarvegi eftir notkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá sjúklingum með ástand sem gæti tengst staðbundnum eða dreifðum veikleika í vegg meltingarvegarins (t.d. magasár, tállokun ristils (Ogilvie's-heilkenni), sarpsjúkdóms, ífarandi illkynja vöxtur í meltingarvegi eða meinvörp í lífhimnu). Taka þarf tillit til heildaráhættu/-ávinnings þegar metýlnaltrexónbrómíð er notað hjá sjúklingum með þessa sjúkdóma eða aðra sjúkdóma sem geta valdið veikleika í vegg meltingarvegarins (t.d. svæðisgarnabólga). Fylgjast ætti með sjúklingum m.t.t. alvarlegra, þráláttra eða versnandi kviðverkja; ef vart verður við slíkt ætti að stöðva notkun metýlnaltrexónbrómíðs.

Fráhvarfseinkenni vegna ópíóíða

Einkenni sem samræmast fráhvarfseinkennum vegna ópíóíða, þ.m.t. ofsvitnun, hrollur, uppköst, kviðverkur, hjartsláttarónot og roði hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með metýlnaltrexónbrómíði. Hjá sjúklingum þar sem truflanir eru á blóð-heila þröskuldi getur verið aukin hætta á fráhvarfseinkennum vegna ópíóíða og/eða minnkaðri verkjastillingu. Þetta ætti að hafa í huga þegar slíkum sjúklingum er ávísað metýlnaltrexónbrómíði.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er í eðli sínu natríumsnautt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Metýlnaltrexónbrómíð hefur ekki áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróms P450 (CYP) ísóensíma. Metýlnaltrexónbrómíð umbrotnar að litlu leyti fyrir tilstilli CYP ísóensíma. *In vitro* rannsóknir á umbrotum benda til þess að metýlnaltrexónbrómíð hamli ekki virkni CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP3A4, en hafi væg hamlandi áhrif á umbrot CYP2D6 hvarfefna. Í klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja, hjá heilbrigðum, fullorðnum, karlkyns einstaklingum, hafði 0,3 mg/kg skammtur af metýlnaltrexónbrómíði, undir húð, ekki marktæk áhrif á umbrot dextrómetorfans, sem er CYP2D6 hvarfefni.

Tilhneiging til milliverkunar sem tengd er lífrænni katjóna flutningseind (organic cation transporter, OCT) milli metýlnaltrexónbrómíðs og OCT-hemils, var rannsökuð hjá 18 heilbrigðum einstaklingum með því að bera saman lyfjahvörf eftir einn stakan skammt af metýlnaltrexónbrómíði fyrir og eftir endurtekna 400 mg skammta af címetidíni. Nýrnaúthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs var minnkuð eftir

gjöf endurtekinna skammta af címetidíni (úr 31 l/klst. í 18 l/klst.). Hins vegar leiddi þetta til lítillar minnkunar á heildarúthreinsun (úr 107 l/klst. í 95 l/klst.). Af þessum sökum sást engin mikilvæg breyting á AUC metýlnaltrexónbrómíðs, né C_{max} , eftir gjöf endurtekinna skammta af címetidíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun metýlnaltrexónbrómíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveðir á æxlun við stóra skammta (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota metýlnaltrexónbrómíð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort metýlnaltrexónbrómíð skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað metýlnaltrexónbrómíðs í móðurmjólk dýra. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með metýlnaltrexónbrómíði.

Frjósemi

Inndælingar með 150 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð drógu úr frjósemi hjá rottum. Skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) hafði ekki áhrif á frjósemi eða á æxlun almennt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metýlnaltrexónbrómíð hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Sundl getur átt sér stað og það getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar hjá öllum sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð, á öllum stigum samanburðarannsókna með lyfleysu, voru kviðverkir, ógleði, niðurgangur og vindgangur. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst:

Taugakerfi

Algengar: Sundl

Algengar: Einkenni lík ópíóíðfráhvarfi (hrollur, skjálfti, nefrennsli, hárris, hitasteypa, hjartsláttarónot, ofsviti, uppköst, kviðverkur)

Meltingarfæri

Tíðni ekki þekkt: Rof í meltingarvegi (sjá kafla 4.4)

Algengar: Uppköst

Mjög algengar: Kviðverkir, ógleði, niðurgangur, vindgangur

Húð og undirhúð

Algengar: Viðbrögð á stungustað (t.d. stingur, sviði, verkur, roði, bjúgur)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfbodaliðum kom fram stöðutengdur lágþrýstingur af 0,64 mg/kg skammti sem gefinn var í einu lagi í bláæð (bolus).

Ef ofskömmtnun á sér stað, skal fylgjast með því hvort fram komi einkenni stöðutengds lágþrýstings og hafa samband við lækni komi slík einkenni fram. Hefja skal meðferð eins og við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við hægðatregðu. Ópíóíð blokkar með útlæga verkun, ATC flokkur: A06AH01.

Verkunarháttur

Metýlnaltrexónbrómíð er sértækur blokki ópíóíð bindingar við mu-viðtakann. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að metýlnaltrexónbrómíð er blokki á mu-ópíóíð viðtakann (hömlunarstuðull $[K_i] = 28 \text{ nM}$), með 8falt minni áhrif á kappa ópíóíð viðtaka ($K_i = 230 \text{ nM}$) og mun minni sækni í delta ópíóíð viðtaka.

Þar sem metýlnaltrexónbrómíð er fjórgilt amíð er geta þess til að fara yfir blóð-heilaþröskuldinn takmörkuð. Þetta veldur því að metýlnaltrexónbrómíð getur blokkað mu-ópíóíð viðtaka úttaugakerfisins, í vefjum svo sem meltingarvegi, án þess að hafa áhrif á ópíóíðmiðlaða verkjastillandi verkun í miðtaugakerfinu.

Klínísk verkun og öryggi

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna verki sem ekki eru af völdum krabbameins

Sýnt var fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs við meðferð á hægðatregðu af völdum ópíóíða hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki voru af völdum krabbameins í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 3356). Í þessari rannsókn var miðgildi aldurs sjúklinga 49 ár (23-83 ár); 60% voru konur. Hjá meirihluta sjúklinga var aðalgreiningin bakverkur.

Í rannsókn 3356 voru 4-vikna meðferðir með metýlnaltrexónbrómíði 12 mg einu sinni á dag og metýlnaltrexónbrómíði 12 mg annan hvern dag bornar saman við lyfleysu. Fjögurra vikna, tvíblinda tímabilinu var fylgt eftir með 8-vikna opnu tímabili þar sem nota átti metýlnaltrexónbrómíð eftir þörfum, en ekki oftast en einu sinni á dag. Alls voru 460 sjúklingar (metýlnaltrexónbrómíð 12 mg einu sinni á dag, n=150, metýlnaltrexónbrómíð 12 mg annan hvern dag, n=148, lyfleysa, n=162) meðhöndlaðir á tvíblinda tímabilinu. Sjúklingar voru með sögu um langvinnan verk sem ekki var af

völdum krabbameins og tóku ópíóíða í stöðugum skömmtum sem námu a.m.k. 50 mg af jafngildi morfíns til inntöku á dag. Sjúklingar voru með hægðatregðu af völdum ópíóíða (hægðir án bráðahægðalyfja < 3 sinnum á viku á skimunartíma). Sjúklingar þurftu að hætta allri notkun hægðalyfja.

Annar aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem höfðu hægðir án bráðahægðalyfja (Rescue Free Bowel Movements - RFBM) innan 4 klukkustunda frá fyrsta skammti og hinn var prósentu virkra inndælinga sem leiddu til RFBM innan 4 klukkustunda meðan á tvíblinda tímabilinu stóð. RFBM var skilgreint sem hægðir sem komu til án þess að hægðalyf hefðu verið notuð 24 klukkustundir þar á undan.

Hlutfall sjúklinga sem höfðu RFBM innan 4 klukkustunda frá fyrsta skammti var 34,2% í samanlögðum metýlnaltrexónbrómíð hópnum borið saman við 9,9% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$). Meðalprósentu RFBM innan 4 klukkustunda frá gjöf metýlnaltrexónbrómíðs var 28,9% hjá þeim sem fengu lyfið einu sinni á dag og 30,2% hjá þeim sem fengu lyfið annan hvern dag, samanborið við 9,4% og 9,3% fyrir samsvarandi lyfleysuhópa ($p < 0,001$).

Lykilaukaendapunktur leiðréttrar meðalbreytingar frá upphafsgildi á fjölda RFBM á viku var 3,1 hjá hópnum sem fékk metýlnaltrexónbrómíð 12 mg einu sinni á dag, 2,1 hjá hópnum sem fékk metýlnaltrexónbrómíð 12 mg annan hvern dag og 1,5 hjá lyfleysuhópnum á 4-vikna tvíblinda tímabilinu. Munurinn á metýlnaltrexónbrómíði 12 mg einu sinni á dag og lyfleysu, sem nam 1,6 RFBM á viku, er tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$) og klínískt mikilvægur.

Annar aukaendapunktur mat hlutfall sjúklinga með ≥ 3 RFBM á viku meðan á 4-vikna tvíblinda tímabilinu stóð. Þessum fjölda náðu 59% sjúklinga í hópnum sem fékk metýlnaltrexón 12 mg daglega ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu), 61% þeirra sem fengu lyfið annan hvern dag ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu) og 38% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu. Viðbótargreining mat hlutfall sjúklinga með ≥ 3 heilar RFBM á viku og fjölgun um ≥ 1 heilar RFBM á viku síðustu 3 af 4 meðferðarvikunum. Þessu náðu 28,7% sjúklinga sem fengu metýlnaltrexón 12 mg daglega ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu), 14,9% sjúklinga sem fengu lyfið annan hvern dag ($p < 0,012$ samanborið við lyfleysu) og 6,2% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Engin merki voru um mun á öryggi eða verkun milli kynja. Ekki var hægt að greina áhrif kynþátta, þar sem þýðið var að stærstum hluta af hvíta kynstofninum (90%). Miðgildi daglegra skammta ópíóíða var hvorki marktækt frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Ekki voru klínískt mikilvægar breytingar frá upphafsgildi í stigun verkja, hvorki hjá sjúklingunum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Notkun metýlnaltrexónbrómíðs til meðferðar á hægðatregðu af völdum ópíóíða umfram 48 vikur hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum.

Hægðatregða af völdum ópíóíða hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna sjúkdóma

Sýnt var fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs við meðferð á hægðatregðu af völdum ópíóíða hjá sjúklingum á líknandi meðferð í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Í þessum rannsóknum var miðgildi aldurs 68 ár (21-100 ár); 51 % voru konur. Í báðum rannsóknum höfðu sjúklingarnir langt genginn ólæknandi sjúkdóm og takmarkaðar lífslíkur, flestir með ólæknandi krabbamein, en aðrir voru greindir með langvinna lungnateppu/lungnaþembu á lokastigi, hjartasjúkdóm/hjartabilun, Alzheimers sjúkdóm/vitglöp, HIV/alnæmi eða aðra langt gengna sjúkdóma. Áður en skimun fór fram var hægðatregða af völdum ópíóíða skilgreind annaðhvort sem færri hægðir en þrisvar sinnum síðastliðna viku, eða engar hægðir í meira en 2 daga.

Í rannsókn 301 var gerður tvíblindur samanburður á stökum 0,15 mg/kg skammti af metýlnaltrexónbrómíði eða 0,3 mg/kg skammti af metýlnaltrexónbrómíði, gefnum undir húð, og lyfleysu. Eftir að skammturinn hafði verið gefinn, tvíblint, var honum fylgt eftir með opinni 4-vikna rannsókn þar sem nota mátti metýlnaltrexónbrómíð eftir þörfum, en þó ekki meira en einn skammt á

sólarhring. Á báðum rannsóknartímabilunum héldu sjúklingarnir áfram sinni hefðbundnu hægðalosandi meðferð. Í heild fengu 154 sjúklingar meðferð á tvíblinda tímabilinu (metýlnaltrexónbrómíð 0,15 mg/kg, n=47, metýlnaltrexónbrómíð 0,3 mg/kg, n=55 og n=52 fengu lyfleysu). Meginendapunktur rannsóknarinnar var það hlutfall sjúklinga sem hafði hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að skammturinn af rannsóknarlyfinu var gefinn, tvíblint. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var marktækt hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir skammtinn sem gefinn var tvíblint (62 % fyrir 0,15 mg/kg og 58 % fyrir 0,3 mg/kg), en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (14 %); $p < 0,0001$ fyrir báða skammtana í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn 302 var gerður tvíblindur samanburður á skömmtum af metýlnaltrexónbrómíð sem gefnir voru undir húð annan hvern dag í tvær vikur og lyfleysu. Í fyrstu vikunni (daga 1, 3, 5 og 7), fengu sjúklingar annaðhvort 0,15 mg/kg af metýlnaltrexónbrómíði eða lyfleysu. Í annarri vikunni mátti auka þann skammt sem sjúklingurinn hafði fengið í 0,30 mg/kg ef sjúklingurinn hafði hægðir tvisvar eða sjaldnar án bráðahægðalyfs fram að 8. degi. Minnka mátti þann skammt sem sjúklingi var ávísað hvenær sem var, byggt á þoli hans. Niðurstöður frá 133 sjúklingum (62 sem fengu metýlnaltrexónbrómíð og 71 sem fékk lyfleysu) voru greindar. Meginendapunktarnir voru tveir: hlutfall sjúklinga sem hafði hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að fyrsti skammturinn af rannsóknarlyfinu var gefinn og hlutfall sjúklinga sem höfðu hægðir án bráðahægðalyfs innan 4 klst. eftir að minnsta kosti tvo af fyrstu fjórum skömmtum rannsóknarlyfsins. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir fyrsta skammtinn (48 %) en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (16 %); $p < 0,0001$. Hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíð var einnig marktækt hærri tíðni hægðalosunar innan 4 klst. eftir að minnsta kosti tvo af fyrstu fjórum skömmtunum (52 %) en hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu (9 %); $p < 0,0001$. Þéttleiki hægða batnaði ekki að marki hjá sjúklingum sem höfðu mjúkar hægðir fyrir meðferð.

Í hvorugri rannsókninni kom nokkuð fram sem benti til þess að aldur eða kyn hefði áhrif á öryggi eða verkun. Ekki var hægt að kanna áhrif á kynþátt þar sem rannsóknarhópurinn samanstóð að mestu af hvítu fólki (88 %).

Sýnt var fram á endingu svörunar í rannsókn 302, þar sem tíðni hægðalosunar var stöðug allt frá fyrsta skammti og framyfir sjöunda skammt á tvíblinda tímabilinu sem stóð í tvær vikur. Einnig var sýnt fram á verkun og öryggi metýlnaltrexónbrómíðs í opinni meðferð sem gefin var frá 2. degi og til loka 4. viku í rannsókn 301 og í tveimur opnum framhaldsrannsóknum (301EXT og 302EXT) þar sem metýlnaltrexónbrómíð var gefið eftir þörfum í allt að 4 mánuði (fram að þessu aðeins 8 sjúklingar). Í heild fengu 136 sjúklingar að minnsta kosti einn skammt á opinn hátt í rannsókn 301, 21 sjúklingur í rannsókn 301EXT og 82 sjúklingar í rannsókn 302EXT. Relistor var gefið á 3,2 daga fresti (miðgildi skammtabils með dreifinguna 1 til 39 dagar).

Tíðni hægðalosandi svörunar hélst alla framhaldsmeðferðina hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram meðferð.

Í þessum rannsóknum voru engin marktæk tengsl á milli upphaflegs ópíóíðaskammts og hægðalosandi svörunar hjá þeim sjúklingum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð. Auk þess var ekki mikilvægur munur á miðgildi daglegs skammts af ópíóíðum, hvorki hjá sjúklingum sem fengu meðferð með metýlnaltrexónbrómíði né þeim sem fengu lyfleysu. Engar klínískt mikilvægar breytingar urðu á mæligildum verkja frá upphafsgildum, hvorki hjá sjúklingunum sem fengu metýlnaltrexónbrómíð né þeim sem fengu lyfleysu.

Áhrif á endurskautun í hjarta

Í tvíblindri, slembaðri, EKG rannsókn á samhliða hópum 207 heilbrigðra sjálfboðaliða sem fengu staka skammta af metýlnaltrexónbrómíði undir húð (0,15 mg/kg, 0,30 mg/kg og 0,50 mg/kg), voru engin merki um QT/QTc lengingu og ekkert sem benti til áhrifa á aðra þætti á EKG eða lögun bylgna í samanburði við lyfleysu og virkt lyf (400 mg af moxifloxacíni til inntöku).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Metýlnaltrexónbrómíð frásogast hratt, hámarksþéttni ($C_{\max}$) næst u.þ.b. 0,5 klst. eftir gjöf undir húð. Hámarksþéttni $C_{\max}$ og AUC gildi (svæðið undir blóðþéttni-tímaferlinum) hækka í réttu hlutfalli við skammta, þegar skammtar eru auknir úr 0,15 mg/kg í 0,5 mg/kg. Nýting 0,30 mg/kg skammts undir húð er 82 % af nýtingu 0,30 mg/kg skammts í bláæð.

Dreifing

Metýlnaltrexónbrómíð dreifist í meðallagi mikið út í vefi. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) er u.þ.b. 1,1 L/kg. Metýlnaltrexónbrómíð binst lítið við plasmaprótein hjá mönnum (11,0 % til 15,3 %) samkvæmt jafnvægisskilun (equilibrium dialysis).

Umbrot

Metýlnaltrexónbrómíð er ekki mikið umbrotið hjá mönnum sé tekið mið af magni umbrotsefna sem finnst í metýlnaltrexónbrómíð úrgangsefnum líkamans. Svo virðist sem umbrot yfir í metýl-6-naltrexól ísomera og metýlnaltrexónsúlfat sé helsta umbrotsleiðin. Hver ísómeri metýl-6-naltrexóls virðist hafa minni blokkandi áhrif en metýlnaltrexón, og lítið er af þeim í plasma eða sem svarar til um 8 % af lyfinu og afleiðum þess. Metýlnaltrexónsúlfat er óvirkt niðurbrotsefni og svarar til 25 % af lyfinu og afleiðum þess. N-demetylering á metýlnaltrexónbrómíði til myndunar naltrexóns er mjög lítil, eða sem svarar 0,06 % af gefnum skammti.

Brotthvarf

Brotthvarf metýlnaltrexónbrómíðs verður fyrst og fremst á formi óbreytts virks efnis. Um það bil helmingur af skammtinum skilst út í þvagi og nokkru minna í saur. Helmingunartími dreifingar og brotthvarfs ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 8 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif vægrar og miðlungsmikillar skerðingar á lifrarstarfsemi á útsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði hafa verið rannsökuð hjá 8 einstaklingum í Child-Pugh flokki A og 8 einstaklingum í Child-Pugh flokki B og samanburður gerður við heilbrigða einstaklinga. Niðurstöðurnar sýndu engin mikilvæg áhrif af skertri lifrarstarfsemi á AUC eða $C_{\max}$ metýlnaltrexónbrómíðs. Áhrif verulega skertar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf metýlnaltrexónbrómíðs hafa ekki verið rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á sjálfboðaliðum með mismunandi mikið skerta nýrnastarfsemi sem fengu einn stakan 0,30 mg/kg skammt af metýlnaltrexónbrómíði hafði skert nýrnastarfsemi veruleg áhrif á útskilnað metýlnaltrexónbrómíðs um nýru. Úthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs um nýru minnkaði með aukinni skerðingu á nýrnastarfsemi. Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi minnkaði úthreinsun metýlnaltrexónbrómíðs um nýru 8-9falt; hins vegar leiddi þetta þetta einungis til tvöfaldrar aukningar á heildarútsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði (AUC). Ekki varð breyting á $C_{\max}$ að ráði. Engar rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í blóðskilun.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Í rannsókn sem bar saman lyfjahlvörf metýlnaltrexónbrómíðs eftir staka og endurtekna 24 mg skammta í bláæð, hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum (18 til 45 ára, $n=10$) og öldruðum einstaklingum (65 ára og eldri, $n=10$), kom fram að áhrif aldurs á útsetningu fyrir metýlnaltrexónbrómíði voru

minniháttar. Meðalgildi $C_{\max}$ og AUC við jafnvægi hjá öldruðum voru 545 ng/ml og 412 ng·klst./ml, um það bil 8,1 % og 20 % hærri en hjá ungum einstaklingum. Því er ekki mælt með skammtaaðlögun á grundvelli aldurs.

Kyn

Enginn marktækur munur hefur komið fram milli kynja.

Líkamsþyngd

Heildargreining á niðurstöðum lyfjahvarfarannsóknna hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi að útsetning fyrir metýlnaltrexónbrómíði, aðlöguð m.t.t. skammta, mg/kg, jókst með aukinni líkamsþyngd. Meðalútsetning fyrir metýlnaltrexónbrómíði, af 0,15 mg/kg skammti þegar líkamsþyngd var á bilinu 38 til 114 kg var 179 (á bilinu 139-240) ng·klst./ml. Þessari útsetningu fyrir 0,15 mg/kg skammti er hægt að ná með því að aðlaga skammtinn að þyngd með því að nota 8 mg skammt fyrir líkamsþyngd frá 38 kg að 62 kg og 12 mg skammt fyrir líkamsþyngd 62 til 114 kg, en þá verður útsetning að meðaltali 187 (á bilinu 148-220) ng·klst./ml. Að auki sýndi greiningin að skammtarnir 8 mg fyrir líkamsþyngd 38 kg að 62 kg og 12 mg fyrir líkamsþyngd 62 til 114 kg samsvara að meðaltali 0,16 mg/kg skammti (á bilinu 0,21-0,13) og 0,16 mg/kg skammti (á bilinu 0,19-0,11) hvor fyrir sig, samkvæmt dreifingu líkamsþyngdar sjúklinga sem tóku þátt í rannsóknum 301 og 302.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Áhrif á hjarta komu fram í sumum forklínískum rannsóknum hjá hundum (lenging boðspennu í Pukinje trefjum eða lenging QTc bils). Ekki er vitað af hverju þessi áhrif koma fram; hins vegar virðast áhrifin ekki tengjast kalíum jónagöngum í hjarta manna.

Inndælingar með 150 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð drógu úr frjósemi hjá rottum. Skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) hafði ekki áhrif á frjósemi eða á æxlun almennt.

Ekkert benti til skaðlegra áhrifa á fóstur hjá rottum eða kaninum. Inndælingar 150/100 mg/kg/sólarhring af Relistor undir húð hjá rottum leiddu til minni þyngdar afkvæma en skammtar allt að 25 mg/kg/sólarhring (18-föld sú útsetning (AUC) sem menn verða fyrir af 0,3 mg/kg undir húð) höfðu engin áhrif á got eða lifun og vöxt afkvæma.

Metýlnaltrexónbrómíð skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Rannsóknir hafa verið gerðar á ungum rottum og ungum hundum. Eftir inndælingu metýlnaltrexónbrómíðs í æð voru ungar rottur næmari en fullorðnar rottur fyrir eiturverkun sem tengdist metýlnaltrexóni. Hjá ungum rottum sem var gefið metýlnaltrexónbrómíð í æð í 13 vikur, komu fram aukaverkanir (tilfelli krampa og erfiðleikar við öndun) við skammta (≥ 3 mg/kg/dag) og útsetningu (5,4-föld útsetning {AUC} hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf með 0,15 mg/kg undir húð) sem voru minni en skammtar sem ollu svipuðum eiturverkunum hjá fullorðnum rottum (20 mg/kg/dag). Engar aukaverkanir komu fram hjá ungum rottum við 1 mg/kg/dag eða hjá fullorðnum rottum við 5 mg/kg/dag (1,6-föld og 7,8-föld útsetning {AUC} hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf undir húð með 0,15 mg/kg).

Eftir inndælingu metýlnaltrexónbrómíðs í æð í 13 vikur kom fram svipuð eiturverkun tengd metýlnaltrexóni bæði hjá ungum og fullorðnum hundum. Hjá ungum og fullorðnum hundum sem fengu 20 mg/kg/dag af metýlnaltrexónbrómíði komu fram einkenni um eiturverkun í miðtaugakerfi og lenging QTc bils. Engar aukaverkanir komu fram hjá ungum eða fullorðnum hundum við skammta með 5mg/kg/dag (44 sinnum útsetning hjá fullorðnum mönnum við lyfjagjöf undir húð með 0,15 mg/kg).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumkalsíumedetat
Glýsín hýdróklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,6 ml af stungulyfi, lausn.

Áfyllt sprauta úr glæru gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli, plastbullu og harðri pólýprópýlen nálarhlíf.

Pakkningar með 4, 7, 8 og 10 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. júlí 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. maí 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (1 HETTUGLAS)****1. HEITI LYFS**

Relistor 12 mg/0,6 ml stungulyf, lausn

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 hettuglas með 0,6 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (2 HETTUGLAS)

1. HEITI LYFS

Relistor 12 mg/0,6 ml stungulyf, lausn

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

2 hettuglös með 0,6 ml með 2 sæfðum 1ml sprautum til inndælingar með inndraganlegi nál og

4 sprittþurrkum

2 hettuglös með 0,6 ml með 2 sæfðum 1ml sprautum til inndælingar með öryggisnál og 4 sprittþurrkum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/002 með inndraganlegi nál

EU/1/08/463/012 öryggisnál

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (7 HETTUGLAS)

1. HEITI LYFS

Relistor 12 mg/0,6 ml stungulyf, lausn

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

7 hettuglös með 0,6 ml með 7 sæfðum 1 ml sprautum til inndælingar með inndraganlegri nál og 14 sprittþurrkum

7 hettuglös með 0,6 ml með 7 sæfðum 1 ml sprautum til inndælingar með öryggisnál og 14 sprittþurrkum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/003 með inndraganlegi nál

EU/1/08/463/013 með öryggisnál

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Relistor 8 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,4 ml inniheldur 8 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

4 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 8 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Relistor 8 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,4 ml inniheldur 8 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

7 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 8 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Relistor 8 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,4 ml inniheldur 8 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

8 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 8 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Relistor 8 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,4 ml inniheldur 8 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

10 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 8 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Relistor 12 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

4 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 12 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Relistor 12 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

7 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 12 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Relistor 12 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

8 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 12 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Relistor 12 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

10 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/463/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RELISTOR 12 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÁLETRUN Á LOKI BAKKANS (ÁFYLLT SPRAUTA)**

1. HEITI LYFS

Relistor 12 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bausch Health Ireland Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Til notkunar undir húð (s.c.)

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

0,6 ml af lausn (12 mg metýlnaltrexónbrómíð)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Relistor 8 mg stungulyf

Metýlnaltrexónbrómíð
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÁLETRUN Á LOKI BAKKANS (ÁFYLLT SPRAUTA)**

1. HEITI LYFS

Relistor 8 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Metýlnaltrexónbrómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bausch Health Ireland Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar undir húð (s.c.)

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

0,4 ml af lausn (8 mg metýlnaltrexónbrómíð)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Relistor 12 mg stungulyf

Metýlnaltrexónbrómíð
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÁLETRUN Á INNRI ÖSKJU (HETTUGLAS)**

1. HEITI LYFS

Relistor 12 mg/0,6 ml stungulyf, lausn

Metýlnaltrexónbrómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bausch Health Ireland Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Relistor 12 mg/0,6 ml stungulyf, lausn

Metýlnaltrexónbrómíð
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,6 ml af lausn (12 mg metýlnaltrexónbrómíð)

6. ANNÐ

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Relistor 12 mg/0,6 ml stungulyf, lausn Metýlnaltrexónbrómíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Relistor og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Relistor
3. Hvernig nota á Relistor
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Relistor
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Relistor og við hverju það er notað

Relistor inniheldur virkt efni sem nefnist metýlnaltrexónbrómíð sem verkar með því að hindra aukaverkanir ópíóíð verkjalyfja sem hafa áhrif á þarmana.

Það er til meðferðar hægðatregðu af völdum lyfja sem notuð eru gegn vægum til miklum verkjum og kallast ópíóíð (t.d. morfín og kódeín). Það er notað handa sjúklingum þegar lyf við hægðatregðu, sem kallast hægðalyf, hafa ekki virkað nógu vel. Ópíóíð lyfjum er ávísað af læknum. Læknirinn mun ákveða hvort hætta skal, eða halda áfram að taka hefðbundin hægðalyf þegar meðferð með lyfinu hefst.

Lyfið er ætlað fullorðnum (18 ára og eldri).

2. Áður en byrjað er að nota Relistor

Ekki má nota Relistor

- ef þú ert með ofnæmi fyrir metýlnaltrexónbrómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú eða læknirinn vitið að þarmarnir eru eða hafa verið stíflaðir eða eru í þannig ástandi að þörf er á bráðri skurðaðgerð (sem ákvarðast þarf af lækni).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en Relistor er notað

- ef þú ert með alvarleg, einkenni frá maga sem eru áframhaldandi eða versna, skaltu hafa tafarlaust samband við lækni því þau geta verið einkenni um að gat sé að myndast í þarmavegg (göt í meltingarvegi). Sjá kafla 4.
- ef þú ert með svæðisgarnabólgu eða sár í meltingarvegi
- ef þér er óglatt, þú kastar upp, skelfur, svitnar, ert með verki í maga og/eða finnur fyrir örum hjartslætti fljótlega eftir notkun Relistor skaltu tala við lækinn
- ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm eða nýrnasjúkdóm.
- ef þú færð alvarlegan eða langvarandi niðurgang verður þú að hætta meðferðinni og hafa tafarlaust samband við lækinn.

- mikilvægt er að vera nálægt salerni með mögulega aðstoð ef þörf er á, þar sem hægðalosun getur átt sér stað innan 30 mínútna frá inndælingu lyfsins.
- hafðu samband við lækinn ef þú færð stöðugan magaverk, ógleði eða nýtilkomin eða versnandi uppköst.
- hafðu einnig samband við lækinn ef þú ert með ristilstóma, slöngu í kvið (hollegg tengdan í kvið), eða þjáist af sjúkdómi sem heitir virk sarpbólga, eða hægðateppa þar sem nota þarf lyfið með varúð við þessar aðstæður.
- ef þú færð stuðningsmeðferð við langt gengnum sjúkdómi þínum verður þetta lyf aðeins notað í takmarkaðan tíma, sem er iðulega innan við 4 mánuðir.
- Þetta lyf skal ekki nota hjá sjúklingum sem hafa hægðatregðu sem ekki tengist notkun ópíóíða. Ef þú þjáðist af hægðatregðu áður en þú hófst töku ópíóíða (við verkjum), hafðu þá samband við lækinn.

Börn og unglingar

Ekki gefa þetta lyf börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem hugsanleg áhætta og ávinningur eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Relistor

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Læknir mun ef til vill leyfa þér að nota önnur lyf, þ.á m. þau sem notuð eru við hægðatregðu.

Meðganga og brjóstgjöf

Verkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá þunguðum konum er ekki þekkt. Læknirinn mun ákveða hvort þú megir nota Relistor á meðgöngu.

Konur sem nota lyfið eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem ekki er vitað hvort metýlnaltrexónbrómíð skilst út í brjóstamjól.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sundl er algeng aukaverkun lyfsins. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Relistor

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti þ.e. er í eðli sínu natríumsnautt.

3. Hvernig nota á Relistor

Notið lyfið alltaf alveg eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með langvinna verki (nema sjúklinga sem fá stuðningsmeðferð við langt gengnum sjúkdómi) er 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði (0,6 ml af lausn) með inndælingu undir húð eftir þörfum, en a.m.k. 4 sinnum á viku og allt að einu sinni á dag (7 sinnum á viku).

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem fá stuðningsmeðferð við langt gengnum sjúkdómi er 8 mg af metýlnaltrexónbrómíði (0,4 ml af lausn) fyrir sjúklinga sem vega 38-61 kg eða 12 mg (0,6 ml af lausn) fyrir sjúklinga sem vega 62-114 kg. Skammturinn er gefinn á 48 klukkustunda fresti (á tveggja daga fresti) með inndælingu undir húð.

Læknirinn mun ákvarða skammtinn fyrir þig.

Lyfið er gefið með inndælingu undir húð á (1) læri, (2) kvið (maga) eða (3) upphandlegg (ef þú gefur þér ekki sjálf(ur) lyfið). (Sjá LEIÐBEININGAR UM UNDIRBÚNING OG INNDÆLINGU RELISTOR aftast í þessum fylgiseðli.)

Hugsanlegt er að þú hafir hægðir innan nokkurra mínútna eða klukkustunda eftir inndælingu lyfsins, því er mælt með því að vera í nálægð við salerni eða hægðaskál.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú hefur notað meira af lyfinu en mælt er fyrir um (annaðhvort með því að nota of mikið í einu eða nota lyfið oftár en einu sinni á sólarhring) gæti þig svimað við að standa upp svo hafa skal samband við lækni eða lyfjafræðing án tafar. Hafðu ytri umbúðir lyfsins með þér, jafnvel þó að þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Relistor

Ef þú gleymir skammti áttu að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing eins fljótt og mögulegt er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Relistor

Ef þú hættir að nota Relistor skaltu hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynnt hefur verið um tilvik þess að gat myndist í þarmavegg (rof í meltingarvegi) hjá sjúklingum sem nota Relistor. Ekki er hægt að sjá af fyrirbyggjandi gögnum hversu oft þetta gerist. Ef vart verður við magaverk sem er annaðhvort alvarlegur eða hverfur ekki skal hætta að nota lyfið og hringja tafarlaust í lækinn.

Eftirfarandi aukaverkanir eru mjög algengar og gætu komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum. Ef vart verður við einhverjar af þessum aukaverkunum og þær reynast alvarlegar eða hverfa ekki skal ræða við lækinn:

- Kviðverkir (magaverkir)
- Ógleði
- Niðurgangur
- Vindgangur

Aðrar algengar aukaverkanir, sem kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum eru:

- Sundl (svimi)
- Einkenni lík óþíóíðfráhvarfi (eitthvað af eftirfarandi: kuldahrollur, skjálfti, nefrennsli, sviti, hár rís á höfði, roði, hraður hjartsláttur)
- Viðbrögð á stungustað (t.d. stingur, sviði, verkur, roði, bjúgur)
- Uppköst

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Relistor

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Lyfið skal aðeins nota ef lausnin er tær, litlaus eða fölgul og án sýnilegra agna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja lyfjum í skóplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Relistor

- Virka innihaldsefnið er metýlnaltrexónbrómíð. Hvert hettuglas með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði. Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af metýlnaltrexónbrómíði.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til stillingar á sýrustigi) og natríum hýdroxíð (til stillingar á sýrustigi).

Útlit Relistor og pakkningastærðir

Relistor er stungulyf, lausn. Það er tært, litlaust eða fölgult og án sýnilegra agna.

Hvert hettuglas inniheldur 0,6 ml af lausn.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:

- Eitt hettuglas
- Pakkning sem inniheldur 2 hettuglös. 2 sprautur með inndraganlegri nál og 4 sprittþurrkur (þ.e. 2 innri öskjur).
- Pakkning sem inniheldur 7 hettuglös. 7 sprautur með inndraganlegri nál og 14 sprittþurrkur (þ.e. 7 innri öskjur).
- Pakkning sem inniheldur 2 hettuglös. 2 sprautur með öryggisnál og 4 sprittþurrkur (þ.e. 2 innri öskjur).
- Pakkning sem inniheldur 7 hettuglös. 7 sprautur með öryggisnál og 14 sprittþurrkur (þ.e. 7 innri öskjur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>

GÁTLISTI SJÚKLINGS

Þessi kafli inniheldur mikilvægar spurningar sem þú þarft að svara áður en þú notar Relistor og á meðan þú færð meðferð með Relistor.

Ef þú svarar neitandi einhverjum spurninganna meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

1. Ert þú í meðferð með ópíóíðum (t.d. morfíni eða kódíni) við sjúkdómi sem þú þjáist af?
2. Eru liðnir 48 tímar eða meira síðan þú hafðir síðast hægðir?
3. Þekkirðu aðferðina við að sprauta þig sjálf/ur eða hefurðu rætt þetta við lækinn (eða hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing)?
4. Hefur þú næga fótaferð til að komast á salerni, eða ertu í umsjá umönnunaraðila sem getur hjálpað þér?
5. Ertu með símanúmer heimahjúkrunar eða heilsugæslustöðvarinnar í þínu hverfi?

LEIÐBEININGAR UM UNDIRBÚNING OG INNDÆLINGU RELISTOR

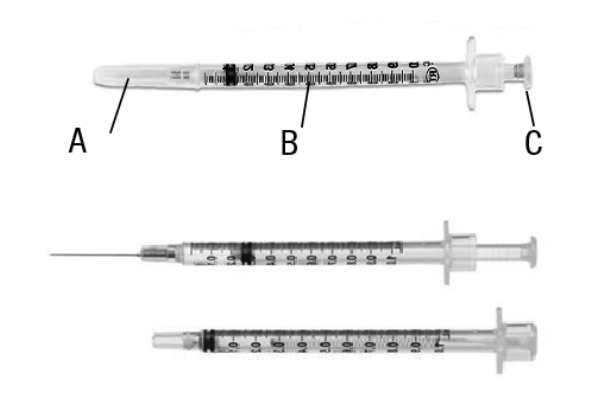
Inngangur

Eftirfarandi þakningar eru fáanlegar:

- Þakning án sprautu – hún er ekki með sprautu til inndælingar og sprittþurrku, þær ættu að fást sérstaklega
- Þakning sem inniheldur sprautu með inndraganlegri sprautunál og sprittþurrku
- Þakning sem inniheldur sprautu með öryggissprautunál og sprittþurrku

Sprauturnar með inndraganlegri sprautunál eða öryggissprautunál eru búnar öryggisbúnaði og eru hannaðar til að vernda þig fyrir nálarstunguáverka eftir inndælingu.

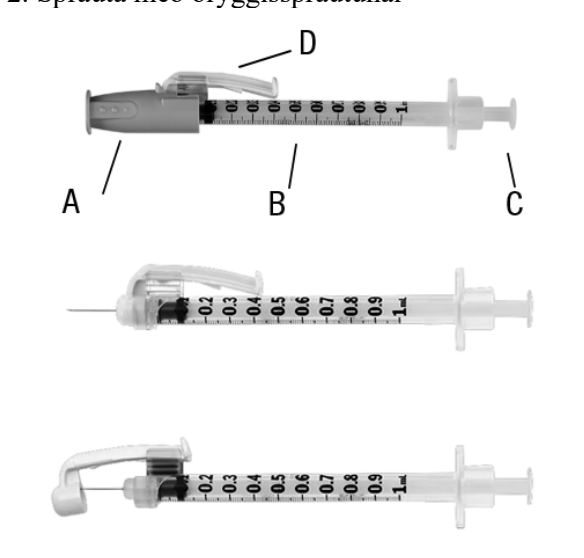
1. Sprauta með inndraganlegri inndælingarnál



A – nálarhlíf, B – bolur, C – stimpill

Ef um er að ræða sprautu með inndraganlegri sprautunál virkjast öryggisbúnaðurinn sjálfkrafa eftir að stimplinum hefur verið þrýst alla leið niður þar til sprautan er tóm. Nálin mun sjálfkrafa dragast úr húðinni og vera hulin. Smellur staðfestir að inndælingin hafi verið rétt gerð.

2. Sprauta með öryggissprautunál



A – nálarhlíf, B – bolur, C – stimpill, D – öryggisarmur

Ef um er að ræða sprautu með inndælingarnál skal virkja öryggisbúnaðinn handvirkt eftir að nálin hefur verið dregin úr húðinni með því að ýta öryggisarminum alveg fram. Öryggisarmurinn er læstur og dreginn út að fullu þegar þú heyrir smellinn.

Leiðbeiningar

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að gefa Relistor með inndælingu. Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar vandlega og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun sýna þér hvernig þú getur gefið þér lyfið sjálf(ur). Reyndu ekki að gefa þér lyfið með inndælingu fyrr en þú ert viss um að þú vitir hvernig á að gera það. Þetta lyf má ekki blanda neinu öðru lyfi eða gefa í sömu sprautu og annað lyf.

Skoðið alltaf hettuglasið til að ganga úr skugga um að um rétt lyf sé að ræða og athugið dagsetninguna til að ganga úr skugga um að ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu.

Ef þú færð eingöngu afhent hettuglas þarf læknirinn að tryggja að þú fáið einnig afhenta viðeigandi sprautu til inndælingar, þ.m.t. sprautunál og sprittþurrkur. Þó alltaf eigi að fylgja eftirtöldum leiðbeiningum í grundvallaratriðum mun læknirinn að auki gefa sérstök og nákvæm fyrirmæli í slíkum tilvikum.

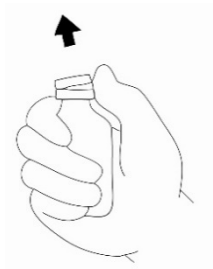
Eftirfarandi skref eiga því einkum við um notkun pakkninga sem innihalda hettuglös og sprautur, annað hvort með inndraganlegri nál eða öryggisnál.

Skref 1: Lyfjagjöfin undirbúin

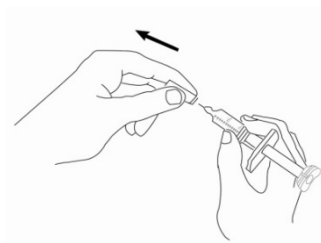
1. Veldu slétt, hreint og vel upplýst vinnuborð þar sem hægt er að koma fyrir því sem er í Relistor öskjunni. Gættu þess að ætla þér nægilegan tíma til að ljúka inndælingunni.
2. Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og volgu vatni.
3. Taktu til allt sem þú þarft til inndælingarinnar. Það er Relistor hettuglas, 1 ml sprauta til inndælingar, 2 sprittþurrkur og bómullarhnoðri eða grisja.
4. Gakktu úr skugga um að lausnin í hettuglasinu sé tær og litlaus eða fölgul og án sýnilegra agna. Ef lausnin er það ekki skal ekki nota hana. Ráðfærðu þig við lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða lækni.

Skref 2: Sprautan undirbúin

- 1 Fjarlægðu plasthlífðarhettuna af hettuglasinu.



2. Þurrkaðu af gúmmítappa hettuglassins með sprittþurrku og settu það síðan á vinnuborðið. Gættu þess að snerta ekki gúmmítappann aftur.
3. Taktu sprautuna upp af vinnuborðinu. Haltu utan um bol sprautunnar með annarri höndinni og dragðu nálarhlífina beint fram af nálinni. Settu nálarhlífina á vinnuborðið. EKKI snerta nálina eða láta hana komast í snertingu við neitt annað.



Ef þú notar sprautu með öryggisnál: þú gætir þurft að snúa öryggisarminum til að kvarðinn sé sýnilegur.

4. Þú þarft loft í sprautuna í magni sem er jafnt skammtinum. Í þessu skyni skaltu draga stimpilinn á sprautunni varlega til baka að annað hvort 0,4 ml merkinu fyrir 8 mg skammt eða 0,6 ml merkinu fyrir 12 mg skammt eða eins og ráðlagt er, allt eftir skammtinum sem lækinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur hefur ávísað.
5. Stingdu nálinni beint niður í miðju gúmmítappans á hettuglasinu. Ekki stinga henni á ská því þá gæti nálin bognað eða brotnað. Haltu hettuglasinu á vinnuborðinu með hinni hendinni þannig að

Það geti ekki runnið til. Þú munt finna smávægilega fyrirstöðu þegar nálin fer í gegnum tappann. Athugaðu að þú sjáir nálaarendann inni í hettuglasinu.

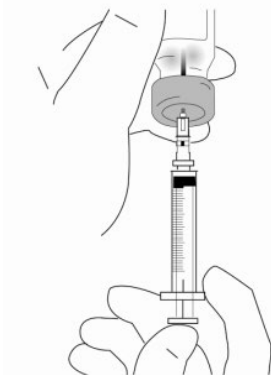


6. Til að losna við loftið úr sprautunni, ýttu létt á sprautustimpilinn til að þrýsta loftinu inn í hettuglasið.



Ef þú notar sprautu með inndraganlegri nál: EKKI ÝTA STIMPLINUM ALVEG INN. Gættu þess að hætta að ýta á stimpilinn þegar þú finnur fyrirstöðu. Ef þú þrýstir stimplinum alveg inn, muntu heyra smell. Það þýðir að öryggiskerfið hefur verið virkjað og að nálin mun hverfa inn í sprautuna. Ef það gerist, fargaðu lyfinu og byrjaðu upp á nýtt með nýju hettuglasi og sprautu.

7. Snúðu hettuglasinu á hvolf með nálinni í. Haltu sprautunni í augnhæð þannig að þú sjáir skammtamerkingarnar og gættu þess að nálaarendinn sé í vökvanum allan tímann. Dragðu stimpilinn á sprautunni hægt niður að 0,4 ml merkinu fyrir 8 mg skammt eða 0,6 ml merkinu fyrir 12 mg skammt eða eins og þér hefur verið sagt til um, allt eftir skammtinum sem lækinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur hefur ávísað þér. Verið getur að þú sjáir vökva eða bólur í hettuglasinu þegar búið er að draga allan skammtinn upp í sprautuna. Það er eðlilegt.

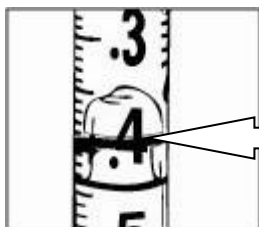


8. Hafðu nálina áfram í hettuglasinu á hvolfi og athugaðu hvort loftbólur séu í sprautunni. Sláðu létt á sprautuna til þess að loftbólurnar leiti upp í topp sprautunnar, gættu þess að þú haldir enn um hettuglasið og sprautuna. Þrýstu stimplinum rólega upp þar til allar loftbólurnar hafa verið fjarlægðar. Ef þú þrýstir lausn aftur upp í hettuglasið dragðu þá stimpilinn varlega til baka til þess að fá rétt magn af lausn aftur í sprautuna. Vegna öryggiskerfis sprautunnar getur verið að erfitt reynist að fjarlægja litla loftbólur úr henni. Ekki þarf að hafa áhyggjur af þessu þar sem það hefur ekki áhrif á nákvæmni skammtsins og engin hætta stafar af því.



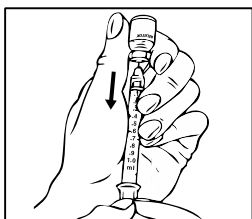
Sláið í sprautuna og þrýstið út hugsanlegum loftbólum með stimplinum

9. Gættu þess alltaf að vera með réttan skammt í sprautunni. Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.



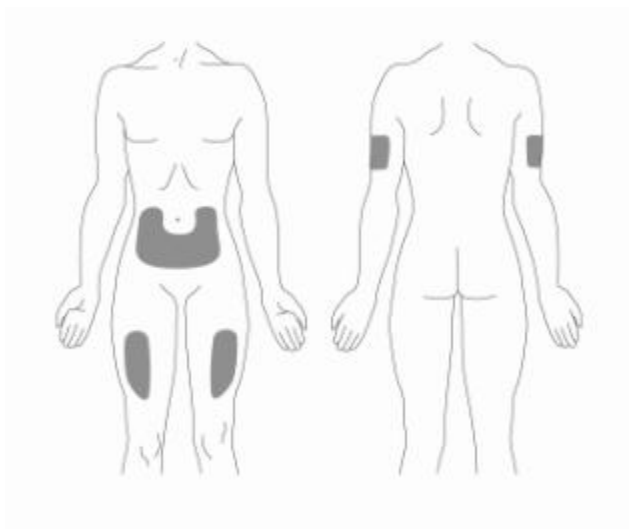
Gangið úr skugga um að rétt skammtamagn sé í sprautunni (t.d. 0,4 ml ef ávísað hefur verið 8 mg)

10. Dragðu sprautuna með nálinni úr hettuglasinu. Snertu ekki nálina og gættu þess að nálin komist ekki í snertingu við neitt. Þegar búið er að draga lyfið upp í sprautuna þarf að nota það innan 24 klst. þar sem Relistor verður fyrir áhrifum af ljósi og virkar hugsanlega ekki á réttan hátt ef það er skilið eftir í sprautunni lengur en 24 klst.

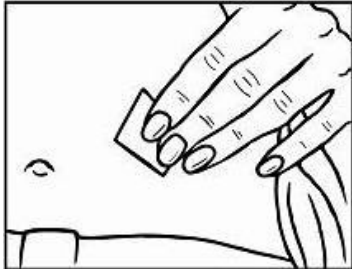


Skref 3: Stungustaður valinn og undirbúinn

1. Mælt er með þremur svæðum á líkamanum til inndælingar Relistor, þau eru: (1) læri, (2) kviður (magi) og (3) upphandleggir (aðeins ef þú gefur öðrum lyfið).



2. Mælt er með því að inndæling sé gerð á nýju svæði í hvert sinn. Forðast skal að endurtaka inndælingar á nákvæmlega sama stungustað. Sprautaðu ekki í húð sem er aum, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði þar sem eru ör eða húðslit.
3. Til þess að undirbúa húðsvæðið þar sem sprauta skal Relistor skal þurrka stungustaðinn með sprittþurrku. **SNERTU ÞETTA SVÆÐI EKKI AFTUR ÁÐUR EN ÞÚ SPRAUTAR ÞIG.** Leyfðu stungustaðnum að þorna áður en inndælingin er gefin.



Skref 4: Relistor sprautað

1. Haltu sprautunni þannig að nálin vísi beint upp og athugaðu aftur hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef svo er sláðu þá létt á sprautuna með einum fingri þannig að loftbólurnar leiti upp í sprautunni. Þrýstu stimplinum rólega upp til þess að þrýsta loftbólunum úr sprautunni.
2. Haltu sprautunni í annarri hendi eins og blýanti. Notaðu hina höndina til þess að klípa varlega saman hreina húðsvæðið og haltu því þétt.
3. Stingdu allri nálinni í húðina á ská (45 gráður) með snöggri, stuttri hreyfingu.



4. Eftir að þú hefur stungið nálinni í húðina, skaltu sleppa takinu á húðinni og þrýsta stimplinum rólega alla leið niður þar til sprautan er tóm og þú heyrir smell til þess að sprauta Relistor.
5. Dragðu nálina úr húðinni:
 - Ef þú notar venjulega sprautu með venjulegri nál: Þegar sprautan er tóm skaltu draga nálina hratt út úr húðinni og passa að hafa hana undir sama horni og henni var stungið inn.
 - Ef þú notar sprautu með inndraganlegri sprautunál: Þegar þú heyrir smell meðan á inndælingu stendur þýðir það að öllu innihaldinu hefur verið sprautað. Nálin mun sjálfkrafa dragast upp úr húðinni og verða hulin eftir inndælingu lyfsins.
 - Ef þú notar sprautu með öryggissprautunál: Þegar sprautan er tóm skaltu draga nálina hratt út úr húðinni og passa að hafa hana undir sama horni og henni var stungið inn. Notaðu

Þumalfingur eða vísifingur til að virkja öryggisbúnaðinn með því að ýta öryggisarminum alveg fram. Öryggisarmurinn er læstur og dreginn út að fullu þegar þú heyrir smellinn og nálaroddurinn er hulinn.

6. Það gæti blætt örlítið á stungustaðnum. Þú getur þrýst bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn. Ekki nudda stungustaðinn. Ef þörf er á getur þú sett plástur á stungustaðinn.



Skref 5: Förgun á birgðum

Sprautuna með hlífinni eða sprautuna og nálina á ALDREI að nota aftur. ALDREI skal setja hlífina aftur á nálina. Fargaðu sprautunni með hlífinni eða nálinni og sprautunni í stunguheldu íláti sem hægt er að loka samkvæmt leiðbeiningum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Relistor 8 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu **Relistor 12 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu** Metýlnaltrexónbrómíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Relistor og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Relistor
3. Hvernig nota á Relistor
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Relistor
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Relistor og við hverju það er notað

Relistor inniheldur virkt efni sem nefnist metýlnaltrexónbrómíð sem verkar með því að hindra aukaverkanir ópíóíð verkjalyfja sem hafa áhrif á þarmana.

Það er til meðferðar hægðatregðu af völdum lyfja sem notuð eru gegn vægum til miklum verkjum og kallast ópíóíð (t.d. morfín og kódeín). Það er notað handa hjá sjúklingum þegar lyf við hægðatregðu, sem kallast hægðalyf, hafa ekki virkað nógu vel. Ópíóíð lyfjum er ávísað af læknum. Læknirinn mun ákveða hvort hætta skal, eða halda áfram að taka hefðbundin hægðalyf þegar meðferð með lyfinu hefst.

Lyfið er ætlað fullorðnum (18 ára og eldri).

2. Áður en byrjað er að nota Relistor

Ekki má nota Relistor

- ef þú ert með ofnæmi fyrir metýlnaltrexónbrómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú eða læknirinn vitið að þarmarnir eru eða hafa verið stíflaðir eða eru í þannig ástandi að þörf er á bráðri skurðaðgerð (sem ákvarðast þarf af lækni).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Relistor er notað

- ef þú ert með alvarleg, einkenni frá maga sem eru áframhaldandi eða versna, skaltu hafa tafarlaust samband við lækni því þau geta verið einkenni um að gat sé að myndast í þarmavegg (göt í meltingarvegi). Sjá kafla 4.
- ef þú ert með svæðisgarnabólgu eða sár í meltingarvegi
- ef þér er óglatt, þú kastar upp, skelfur, svitnar, ert með verki í maga og/eða finnur fyrir örum hjartslætti fljótlega eftir notkun Relistor skaltu tala við lækinn
- ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm eða nýrnasjúkdóm.

- ef þú færð alvarlegan eða langvarandi niðurgang verður þú að hætta meðferðinni og hafa tafarlaust samband við lækinn.
- mikilvægt er að vera nálægt salerni með mögulega aðstoð ef þörf er á, þar sem hægðalosun getur átt sér stað innan 30 mínútna frá inndælingu lyfsins.
- hafðu samband við lækinn ef þú færð stöðugan magaverk, ógleði eða nýtilkomin eða versnandi uppköst.
- hafðu einnig samband við lækinn ef þú ert með ristilstóma, slöngu í kvið (hollegg tengdan í kvið), eða þjáist af sjúkdómi sem heitir virk sarpbólga, eða hægðateppa þar sem nota þarf lyfið með varúð við þessar aðstæður.
- ef þú færð stuðningsmeðferð við langt gengnum sjúkdómi þínum verður þetta lyf aðeins notað í takmarkaðan tíma, sem er iðulega innan við 4 mánuðir.
- Þetta lyf skal ekki nota hjá sjúklingum sem hafa hægðatregðu sem ekki tengist notkun ópíóíða. Ef þú þjáðist af hægðatregðu áður en þú hófst töku ópíóíða (við verkjum), hafðu þá samband við lækinn.

Börn og unglingar

Ekki gefa þetta lyf börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem hugsanleg áhætta og ávinningur eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Relistor

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Læknir mun ef til vill leyfa þér að nota önnur lyf, þ.á m. þau sem notuð eru við hægðatregðu.

Meðganga og brjóstagið

Verkun metýlnaltrexónbrómíðs hjá þunguðum konum er ekki þekkt. Læknirinn mun ákveða hvort þú megir nota Relistor á meðgöngu.

Konur sem nota þessi lyf eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem ekki er vitað hvort metýlnaltrexónbrómíð skilst út í brjóstamjólk.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sundl er algeng aukaverkun lyfsins. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Relistor

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti þ.e. er í eðli sínu natríumsnautt.

3. Hvernig nota á Relistor

Notið lyfið alltaf alveg eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með langvinna verki (nema sjúklinga sem fá stuðningsmeðferð við langt gengnum sjúkdómi) er 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði (0,6 ml af lausn) með inndælingu undir húð eftir þörfum, en a.m.k. 4 sinnum á viku og allt að einu sinni á dag (7 sinnum á viku).

Áfyllta sprautan með 8 mg verður aðeins notuð til meðferðar hjá sjúklingum ef minnka þarf skammtinn af völdum annarra læknisfræðilegra vandamála.

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem fá stuðningsmeðferð við langt gengnum sjúkdómi er 8 mg af metýlnaltrexónbrómíði (0,4 ml af lausn) fyrir sjúklinga sem vega 38-61 kg eða 12 mg (0,6 ml af lausn)

fyrir sjúklinga sem vega 62-114 kg. Skammturinn er gefinn á 48 klukkustunda fresti (á tveggja daga fresti) með inndælingu undir húð. Læknirinn mun ákvarða skammtinn fyrir þig.

Ef þú vegur minna en 38 kg eða meira en 114 kg áttu að nota Relistor hettuglös vegna þess að ekki er hægt að gefa nákvæmlega réttan skammt með áfylltu sprautunum.

Þessi lyf er gefið með inndælingu undir húð á (1) læri, (2) kvið (maga) eða (3) upphandlegg (ef þú gefur þér ekki sjálf(ur) lyfið). (Sjá LEIÐBEININGAR UM UNDIRBÚNING OG INNDÆLINGU RELISTOR aftast í þessum fylgiseðli.)

Hugsanlegt er að þú hafir hægðir innan nokkurra mínútna eða klukkustunda eftir inndælingu lyfsins, því er mælt með því að vera í nálægð við salerni eða hægðaskál.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú hefur notað meira af lyfinu en mælt er fyrir um (annaðhvort með því að nota of mikið í einu eða nota lyfið oftar en einu sinni á sólarhring) gæti þig svimað við að standa upp svo hafa skal samband við lækni eða lyfjafræðing án tafar. Hafðu ytri umbúðir lyfsins með þér, jafnvel þó að þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Relistor

Ef þú gleymir skammti áttu að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing eins fljótt og mögulegt er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Relistor

Ef þú hættir að nota Relistor skaltu hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynnt hefur verið um tilvik þess að gat myndist í þarmavegg (rof í meltingarvegi) hjá sjúklingum sem nota Relistor. Ekki er hægt að sjá af fyrirbyggjandi gögnum hversu oft þetta gerist. Ef vart verður við magaverk sem er annaðhvort alvarlegur eða hverfur ekki skal hætta að nota lyfið og hringja tafarlaust í lækinn.

Eftirfarandi aukaverkanir eru mjög algengar og gætu komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum. Ef vart verður við einhverjar af þessum aukaverkunum og þær reynast alvarlegar eða hverfa ekki skal ræða við lækinn:

- Kviðverkir (magaverkir)
- Ógleði
- Niðurgangur
- Vindgangur

Aðrar algengar aukaverkanir, sem kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum eru:

- Sundl (svimi)
- Einkenni lík óþíóíðfráhrarfi (eitthvað af eftirfarandi: kuldahrollur, skjálfti, nefrennsli, sviti, hár rís á höfði, roði, hraður hjartsláttur)
- Viðbrögð á stungustað (t.d. stingur, sviði, verkur, roði, bjúgur)

- Uppköst

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Relistor

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota þessi lyf eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiði á öskju, bakka og sprautu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þessi lyf skal aðeins nota ef lausnin er tær, litlaus eða fölgul og án sýnilegra agna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Relistor inniheldur

- Virka innihaldsefnið er metýlnaltrexónbrómíð. Hver sprauta með 0,4 ml inniheldur 8 mg af metýlnaltrexónbrómíði. Hver sprauta með 0,6 ml inniheldur 12 mg af metýlnaltrexónbrómíði. Einn ml af lausn inniheldur 20 mg af metýlnaltrexónbrómíði.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, natríumkalsíumedetat, glýsín hýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til stillingar á sýrustigi) og natríum hýdroxíð (til stillingar á sýrustigi).

Lýsing á útliti Relistor og pakkningastærðir

Relistor er stungulyf, lausn. Það er tært, litlaust eða fölgult og án sýnilegra agna.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:

Pakkning sem inniheldur 4, 7, 8 eða 10 áfylltar sprautur með nálarhlíf.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>

GÁTLISTI SJÚKLINGS

Þessi kafli inniheldur mikilvægar spurningar sem þú þarft að svara áður en þú notar Relistor og á meðan þú færð meðferð með Relistor.

Ef þú svarar neitandi einhverjum spurninganna meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

1. Ert þú í meðferð með ópíóíðum (t.d. morfíni eða kódíni) við sjúkdómi sem þú þjáist af?
2. Eru liðnir 48 tímar eða meira síðan þú hafðir síðast hægðir?
3. Þekkirðu aðferðina við að sprauta þig sjálf/ur eða hefurðu rætt þetta við lækinn (eða hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing)?
4. Hefur þú næga fótaferð til að komast á salerni, eða ertu í umsjá umönnunaraðila sem getur hjálpað þér?
5. Ertu með símanúmer heimahjúkrunar eða heilsugæslustöðvarinnar í þínu hverfi?

LEIÐBEININGAR UM UNDIRBÚNING OG INNDÆLINGU RELISTOR

Þessum kafla er skipt í eftirfarandi undirkafla:

Inngangur

Skref 1: Lyfjagjöfin undirbúin

Skref 2: Stungustaður valinn og undirbúinn

Skref 3: Inndæling með Relistor í áfylltri sprautu

Skref 4: Förgun á birgðum

Inngangur

Í eftirfarandi leiðbeiningum er skýrt hvernig inndæling með Relistor er undirbúin og gefin þegar notuð er áfyllt sprauta. Vinsamlegast lestu þær og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun sýna þér hvernig þú getur gefið þér lyfið sjálf(ur). Reyndu ekki að gefa þér lyfið með inndælingu fyrr en þú ert viss um að þú vitir hvernig á að undirbúa og gefa inndælingu.

Mikilvægar athugasemdir:

- Ekki nota Relistor áfyllta sprautu oftari en einu sinni, jafnvel þótt lyf sé eftir í sprautunni.
- Flegðu Relistor áfylltu sprautunni á öruggan hátt eftir notkun (Skref 4).
- Til að koma í veg fyrir stungumeiðsli skal ekki setja lokið aftur á notaðar nálar.

Taktu til alls sem þú þarft til inndælingarinnar:

1. Relistor áfyllt sprauta
2. Sprittþurrka
3. Bómullarhnoðri eða grisja
4. Plástur

Skref 1: Lyfjagjöfin undirbúin

1. Veldu slétt, hreint og vel upplýst vinnuborð þar sem hægt er að koma fyrir því sem er í Relistor öskjunni. Gættu þess að ætla þér nægilegan tíma til að ljúka inndælingunni.
2. Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og volgu vatni.



3. Skoðaðu áfylltu sprautuna. Gættu þess að skammturinn sem lækurinn hefur ávísað þér sé sá sem fram kemur á merkimiðanum á áfylltu sprautunni.

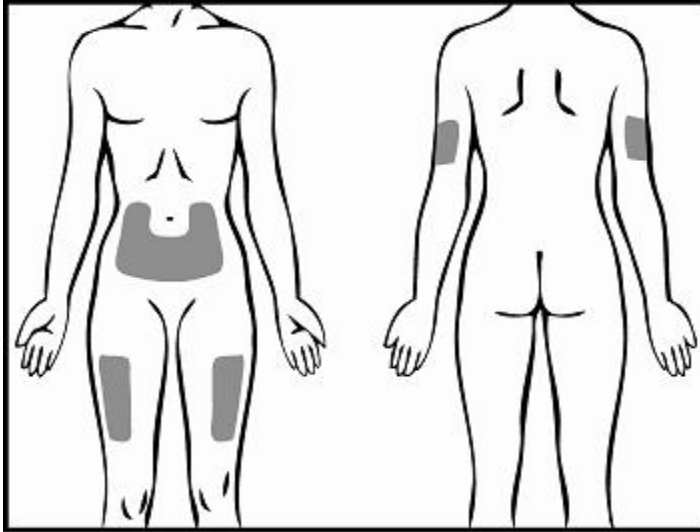


4. Gakktu úr skugga um að lausnin í forfylltu sprautunni sé tær og litlaus eða fölgul og án sýnilegra agna. Ef svo er ekki, máttu ekki nota forfylltu sprautuna og þú skalt hafa samband við hjúkrunarfræðing, lækni eða lyfjafræðing.
5. Haltu þétt utan um bol áfylltu sprautunnar með annarri höndinni og dragðu nálarhlífina beint fram af nálinni. Ekki snerta nálina eða láta hana komast í snertingu við neitt.



Skref 2: Stungustaður valinn og undirbúinn

1. Mælt er með þremur svæðum á líkamanum til inndælingar Relistor, þau eru: (1) læri, (2) kviður (magi) og (3) upphandleggir (aðeins ef þú gefur öðrum lyfið).



2. Mælt er með því að inndæling sé gerð á nýju svæði í hvert sinn. Forðast skal að endurtaka inndælingar á nákvæmlega sama stungustað. Sprautaðu ekki í húð sem er aum, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði þar sem eru ör eða húðslit.
3. Hreinsið stungustaðinn með sprittpurru og látið þorna. Snertu þetta svæði ekki aftur áður en þú sprautar þig.



Skref 3: Inndæling með áfylltri Relistor sprautu

1. Haltu sprautunni í annarri hendi eins og blýanti. Notaðu hina höndina til þess að klípa varlega saman hreina húðsvæðið og haltu því þétt.



2. Stingdu allri nálinni í húðina á ská (45 gráður) með snöggri, stuttri hreyfingu.



3. Eftir að þú hefur stungið nálinni í húðina, skaltu sleppa takinu á húðinni og þrýsta stimplinum rólega alla leið niður þar til forfyllta sprautan er tóm.



4. Dragðu nálina hratt út úr húðinni en gættu þess að halda henni með sama halla og þegar hún var sett inn. Taktu þumalinn af stimplinum til að nálarhlífin fari yfir nálina. Það gæti blætt örlítið á stungustaðnum.



5. Þú getur þrýst bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn. Ekki nudda stungustaðinn. Ef þörf er á getur þú sett plástur á stungustaðinn.



Skref 4: Förgun á birgðum

Áfylltu sprautuna og nálina á ALDREI að nota aftur. ALDREI skal setja hlífina aftur á nálina. Losaðu þig við áfylltu sprautuna samkvæmt leiðbeiningum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Settu notaða áfylltu sprautuna í stunguþolið ílát sem hægt er að loka. Nota má ílát fyrir oddhvöss áhöld (eins og gult ílát fyrir hættuleg lífsýni). Spurðu lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing um hvernig rétt er að fleygja (farga) íláti. Verið getur að staðbundin lög eigi við um hvernig farga eigi notuðum nálum og sprautum.