

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg /0,6 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид (methylnaltrexone bromide).
Един ml от разтвора съдържа 20 mg метилналтрексон бромид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър разтвор, безцветен до бледо жълт, практически без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Relistor е показан за лечение на опиоид-индуциран запек, когато отговорът към терапията с лаксативи не е достатъчен, при възрастни пациенти на и над 18-годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с хронична болка (с изключение на пациенти с напреднало заболяване, получаващи палиативни грижи)

Препоръчителната доза метилналтрексон бромид е 12 mg (0,6 ml разтвор) подкожно, според необходимостта, прилаган като поне 4 дози седмично до веднъж дневно (7 дози седмично).

При тези пациенти терапията с обичайните лаксативи трябва да се спре, когато се започва лечение с Relistor (вж. точка 5.1).

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване (пациенти, получаващи палиативни грижи)

Препоръчителната доза метилналтрексон бромид е 8 mg (0,4 ml разтвор) (за пациенти с тегло 38-61 kg) или 12 mg (0,6 ml разтвор) (за пациенти с тегло 62-114 kg).

Обичайният режим на приложение е една еднократна доза през ден. Дозите могат да се дават и на по-големи интервали, според клиничната нужда.

Пациентите могат да получат две последователни дози през 24 часа, само ако няма никакъв отговор (дефекация) към дозата от предишния ден.

Пациентите, чието тегло попада извън тези граници, трябва да получават доза от 0,15 mg/kg. Обемът за инжектиране при тези пациенти трябва да се изчислява, както следва:

Доза (ml) = тегло на пациента (kg) x 0,0075

При пациентите, получаващи палиативни грижи, Relistor се добавя към обичайната терапия с лаксативи (вж. точка 5.1).

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/мин), дозата на метилналтрексон бромид трябва да се намали от 12 mg до 8 mg (0,4 ml разтвор) за пациенти с тегло 62 до 114 kg. Пациенти с тежко бъбречно увреждане, чието тегло е извън диапазона 62 до 114 kg (вж. точка 5.2), трябва да намалят дозата си в mg/kg с 50 %. Тези пациенти трябва да използват флакони Relistor, а не предварително напълнена спринцовка. Липсват данни от пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа, и метилналтрексон бромид не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Липсват данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и метилналтрексон бромид не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на метилналтрексон бромид при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Relistor се дава чрез подкожна инжекция.

Препоръчва се да се сменят местата на инжектиране. Не се препоръчва да се инжектира на места, където кожата е нежна, насинена, зачервена или твърда. Области с белези или стрии трябва да се избягват.

Трите области на тялото, препоръчвани за инжектиране на Relistor, са бедрата, корема и мишниците.

Relistor може да се инжектира без оглед на храненето.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Противопоказана е употребата на метилналтрексон бромид при пациенти с известна или подозирана механична гастроинтестинална обструкция, пациенти с повишен риск от рекурентна обструкция или при пациенти с остър хирургичен корем, поради възможността за стомашно-чревна перфорация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежест и влошаване на симптомите

На пациентите трябва да се даде съвет да съобщават незабавно за тежки, персистиращи и/или влошаващи се симптоми.

Ако по време на лечението настъпи тежка или персистираща диария, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не продължават терапията с метилналтрексон бромид и да се консултират със своя лекар.

Запек, който не е свързан с употребата на опиоиди

Действието на метилналтрексон бромид е проучвано при пациенти със запек, индуциран от опиоиди. Затова Relistor не следва да се използва за лечение на пациенти със запек, несвързан с употребата на опиоиди.

Бързо начало на дефекация

Данните от клиничните проучвания предполагат, че лечението с метилналтрексон бромид може да доведе до бързо начало (средно в рамките на 30-60 минути) на дефекация.

Продължителност на лечението

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване

Лечението с метилналтрексон бромид не е проучвано при възрастни пациенти с напреднало заболяване в клинични проучвания за повече от 4 месеца и следователно трябва да се използва само за ограничен период (вж. точка 5.1)

Чернодробно или бъбречно увреждане

Метилналтрексон бромид не се препоръчва на пациенти с тежко чернодробно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни заболявания и стомашно-чревна перфорация

Метилналтрексон бромид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни или подозирани лезии на стомашно-чревния тракт.

Употребата на метилналтрексон бромид при пациенти с колостомия, перитонеален катетър, активен дивертикулит или фекално задръстване не е проучвана. Следователно, Relistor трябва да се прилага само предпазливо при тези пациенти.

В периода след разрешаване за употреба, са съобщени случаи на стомашно-чревна перфорация след употреба на метилналтрексон бромид при пациенти със състояния, които могат да бъдат свързани с локализирано или дифузно нарушаване на структурната цялост на стената на стомашно-чревния тракт (напр. пептична язва, псевдообструкция (синдром на Ogilvie), дивертикулит, инфилтративни злокачествени заболявания на стомашно-чревния тракт или перитонеални метастази). Трябва да се прецени общият профил полза/риск при употреба на метилналтрексон бромид при пациенти с тези заболявания или други състояния, които могат да доведат до нарушаване на структурната цялост на стената на стомашно-чревния тракт (напр. болест на Crohn). Пациентите трябва да бъдат проследявани за тежка, персистираща или влошаваща се коремна болка; метилналтрексон бромид трябва да бъде спрян ако такъв симптом се появи.

Опиоидна абстиненция

Симптоми, свързани с опиоидна абстиненция, включващи хиперхидроза, студени тръпки, повръщане, коремна болка, палпитации и зачервяване са се появили при пациенти лекувани с метилналтрексон бромид. Пациенти с нарушения на кръвно-мозъчната бариера може да са изложени на повишен риск от опиоидна абстиненция и/или намалена аналгезия. Това трябва да бъде взето под внимание при предписването на метилналтрексон бромид при тези пациенти.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метилналтрексон бромид не повлиява фармакокинетиката на лекарствените продукти, метаболизирани от цитохром P450 (CYP) изоензимите. Метилналтрексон бромид се метаболизира в минимална степен от CYP изоензимите. *In vitro* проучванията върху

метаболизма предполагат, че метилналтрексон бромид не инхибира активността на CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4, като е слаб инхибитор на метаболизма на модел на субстрат на CYP2D6. При клинично проучване на лекарственото взаимодействие при здрави възрастни мъже подкожна доза от 0,3 mg/kg метилналтрексон бромид не повлиява значимо метаболизма на декстрометорфан, който е субстрат на CYP2D6.

Възможността за свързано с транспортери на органични катиони (ОСТ) лекарство-лекарство взаимодействие между метилналтрексон бромид и инхибитор на ОСТ е проучена при 18 здрави лица чрез сравняване на фармакокинетичните профили на еднократни дози метилналтрексон бромид преди и след многократни дози от 400 mg циметидин. Бъбречният клирънс на метилналтрексон бромид е понижен след многократно прилагане на циметидин (от 31 l/час до 18 l/час). Това обаче води до леко понижение на общия клирънс (от 107 l/час до 95 l/час). Следователно не се наблюдава никаква значима промяна в AUC на метилналтрексон бромид в допълнение към C_{max} преди и след многократно прилагане на циметидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на метилналтрексон бромид при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Метилналтрексон бромид не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали метилналтрексон бромид се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на метилналтрексон бромид в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/спре кърменето или да се продължи/спре терапията с метилналтрексон бромид, като се отчете ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с метилналтрексон бромид за жената.

Фертилитет

Подкожните инжекции на Relistor при 150 mg/kg/ден намаляват фертилитета при плъхове. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) не оказват влияние върху фертилитета или общата репродуктивна функция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метилналтрексон бромид повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да се появи замайване и това може да има ефект върху способността за шофиране и работата с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции при всички пациенти, изложени на метилналтрексон бромид по време на всички фази на плацебо контролирани проучвания, са коремни болки, гадене, диария и газове. По правило тези реакции са леки до умерени.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко

групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

Нарушения на нервната система

Чести: замайване

Чести: симптоми, подобни на опиоидна абстиненция (като студени тръпки, тремор, ринорея, пилоерекция, топли вълни, палпитации, хиперхидроза, повръщане, коремна болка)

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: стомашно-чревна перфорация (вж. точка 4.4)

Чести: повръщане

Много чести: болка в корема, гадене, диария, газове

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: реакции на мястото на инжектиране (напр. сърбеж, парене, болка, зачервяване, едем)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Едно проучване при здрави доброволци отбелязва ортостатична хипотония, свързана с доза от 0,64 mg/kg, прилагана като интравенозна болус инжекция.

В случай на предозиране признаците и симптомите на ортостатична хипотония трябва да се проследяват и да се съобщават на лекар. При нужда трябва да се започне съответно лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лаксативи, Периферни опиоидни рецепторни антагонисти, АТС код: A06AH01

Механизъм на действие

Метилналтрексон бромид е селективен антагонист на свързването на опиоидите към мю-рецептора. *In vitro* проучванията показват, че метилналтрексон е антагонист на мю-опиоидните рецептори (константа на инхибиране $[K_i] = 28 \text{ nM}$), като е с 8 пъти по-слабо действие върху каппа опиоидните рецептори ($K_i = 230 \text{ nM}$) и много понижен афинитет към делта опиоидните рецептори.

Като четвъртичен амин способността на метилналтрексон бромид да преминава кръвно-мозъчната бариера е ограничена. Това позволява на метилналтрексон бромид да действа като периферен мю-опиоиден антагонист в тъкани като стомашно-чревен тракт, без да повлиява опиоид-медираните аналгетични ефекти върху централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с хронична неракова болка

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид при лечение на опиоид-индуциран запек при пациенти с хронична неракова болка са демонстрирани в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (проучване 3356). В това проучване медианата на възрастта на пациентите е 49 години (граница 23-83); 60 % са жени. По-голямата част от пациентите са с основна диагноза болки в гърба.

Проучване 3356 сравнява 4-седмичните режими на лечение с метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно и метилналтрексон бромид 12 mg през ден спрямо плацебо. 4-седмичният, двойнослеп период е последван от 8-седмичен, открит период, през който метилналтрексон бромид е използван според необходимостта, но не по-често от веднъж дневно. Общо 460 пациенти (метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно, n=150, метилналтрексон бромид 12 mg през ден, n=148, плацебо, n=162) са лекувани през двойнослепия период. Пациентите са с анамнеза за хронична неракова болка и са приемали опиоиди в стабилни дози от поне 50 mg перорални морфинови еквиваленти на ден. Пациентите са с опиоид-индуциран запек (< 3 пасажа без допълнителен прием на лаксатив на седмица по време на скрининговия период). От пациентите се изисква да прекъснат всички предходни терапии с лаксативи.

Първата от съвместните крайни точки е делът на пациентите с възстановен пасаж без допълнителен прием (ПБДП) на лаксатив в рамките на 4 часа след прилагането на първата доза, а втората – процентът на инжекциите с активното вещество, водещи до ПБДП в рамките на 4 часа по време на двойнослепата фаза. ПБДП е дефиниран като пасаж без употреба на лаксатив през предходните 24 часа.

Делът на пациентите с ПБДП в рамките на 4 часа след първата доза е 34,2 % в комбинираната група с метилналтрексон бромид спрямо 9,9 % в групата с плацебо ($p < 0,001$). Средният процент за метилналтрексон бромид, водещ до ПБДП в рамките на 4 часа, е съответно 28,9 % и 30,2 % за групите с приложение веднъж дневно и през ден в сравнение със съответно 9,4 % и 9,3 % за съответстващия режим с плацебо ($p < 0,001$).

Основната вторична крайна точка – коригираната средна промяна от изходно ниво по отношение на ПБДП е 3,1 в терапевтичната група с метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно, 2,1 в групата с метилналтрексон бромид 12 mg през ден и 1,5 в терапевтичната група с прием на плацебо по време на двойнослепия период. Разликата между метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно и плацебо от 1,6 ПБДП на седмица е статистически ($p < 0,001$) и клинично значима.

Друга вторична крайна точка оценява дела на пациентите с ≥ 3 ПБДП на седмица по време на 4-седмичната двойнослепата фаза. Това се постига при 59 % от пациентите в групата с ежедневен прием на метилналтрексон 12 mg ($p < 0,001$ спрямо плацебо), при 61 % от пациентите с прием през ден ($p < 0,001$ спрямо плацебо) и при 38 % от пациентите, третиран с плацебо. Допълнителен анализ оценява процента на пациентите, постигащи ≥ 3 пълни ПБДП на седмица и увеличение от ≥ 1 пълни ПБДП на седмица през поне 3 от 4-те седмици на лечение. Това се постига при 28,7 % от пациентите в групата, получаваща дневно метилналтрексон 12 mg ($p < 0,001$ спрямо плацебо), при 14,9 % от пациентите, получаващи го през ден ($p = 0,012$ спрямо плацебо) и при 6,2 % от пациентите, третиран с плацебо.

Няма доказателства за диференциален ефект на пола върху безопасността и ефикасността. Ефектът на расата не може да бъде анализиран, тъй като популацията на проучването е предимно европейска (90 %). Медианата на дневната доза опиоид не варира значимо от изходно ниво нито при пациентите, лекувани с метилналтрексон бромид, нито при пациентите, третиран с плацебо.

Няма клинично значими промени от изходно ниво по отношение на резултатите за болка при пациентите, лекувани с метилналтрексон бромид и плацебо.

Употребата на метилналтрексон бромид за лечение на опиоид-индуциран запек след 48 седмици не е оценена в клинични проучвания.

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид при лечението на опиоид-индуциран запек при пациенти, получаващи палиативни грижи, е показано при две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. При тези проучвания медианата на възрастта е 68 години (граница 21-100); 51 % са жени. При двете проучвания пациентите имат напреднала терминална болест и намалена продължителност на живота, като повечето имат начална диагноза нелечим рак. Останалите начални диагнози включват терминална ХОББ/емфизем, сърдечносъдово заболяване/сърдечна недостатъчност, болест на Алцхаймер/деменция, HIV/СПИН и други напреднали заболявания. Преди скрининга пациентите са имали опиоид-индуциран запек дефиниран като или <3 дефекации през предхождащата седмица, или липса на каквато и да е дефекация за >2 дни.

Проучване 301 сравнява метилналтрексон бромид, даван като единична, двойно-заслепена, подкожна доза от 0,15 mg/kg или 0,3 mg/kg спрямо плацебо. Двойно-заслепената доза е последвана от открит, 4 седмичен период на прилагане, когато метилналтрексон бромид може да се използва при нужда, не по-често от 1 доза за период от 24 часа. По време на двата периода на проучването пациентите поддържат своя обичаен лаксативен режим. Общо 154 пациенти (метилналтрексон бромид 0,15 mg/kg, $n = 47$, метилналтрексон бромид 0,3 mg/kg, $n = 55$, плацебо, $n = 52$) са били лекувани през двойно-заслепения период. Първичната крайна точка е делът на пациентите, които възстановяват пасажа без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа след двойно-заслепената доза от лекарствения продукт по проучването. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти имат значимо по-висока честота на лаксации в рамките на 4 часа след двойно-заслепената доза (62 % за 0,15 mg/kg и 58 % за 0,3 mg/kg) отколкото лекуваните с плацебо пациенти (14 %); $p < 0,0001$ за всяка доза спрямо плацебо.

Проучване 302 сравнява двойно-заслепени, подкожни дози от метилналтрексон бромид, давани през ден за 2 седмици, спрямо плацебо. През първата седмица (дни 1, 3, 5, 7), пациентите получават или метилналтрексон бромид 0,15 mg/kg или плацебо. През втората седмица предписаната на пациента доза може да бъде повишена до 0,30 mg/kg, ако пациентът е имал 2 или по-малко възстановявания на пасажа без допълнителен прием на лаксативно лекарство до ден 8. Определената доза за пациента може да бъде намалена по всяко време въз основа на поносимостта. Анализирани са данните от 133 (62 метилналтрексон бромид, 71 плацебо) пациенти. Първичните крайни цели са две: делът на пациентите, които възстановяват пасажа без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа от първата доза от лекарствения продукт по проучването и делът на пациентите, които възстановяват пасажа без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа след поне 2 от първите 4 дози от лекарствения продукт. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти имат по-висока честота на лаксация в рамките на 4 часа след първата доза (48 %) от пациентите, третирани с плацебо (16 %); $p < 0,0001$. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти също имат значимо по-високи честоти на лаксация в рамките на 4 часа след поне 2 от първите 4 дози (52 %) отколкото третираните с плацебо пациенти (9 %); $p < 0,0001$. Консистенцията на изпражненията не е значимо подобрена при пациенти, които са имали меки изпражнения на базовата линия.

При двете проучвания няма доказателства, които да предполагат различни ефекти на възрастта и пола върху безопасността или ефикасността. Ефектът в зависимост от расата не може да бъде анализиран, тъй като популацията в проучванията е предимно от европейската раса (88 %).

Продължителността на отговора е показана при Проучване 302, при което честотата на лаксативен отговор е в съответствие от доза 1 до доза 7 в хода на двуседмичния двойно-заслепен период.

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид е доказана още при открито лечение, прилагано от Ден 2 до Седмица 4 при Проучване 301, и при две открити продължаващи проучвания (301EXT и 302EXT), при които метилналтрексон бромид е прилаган при нужда до 4 месеца (само 8 пациенти до тази точка). Общо 136, 21 и 82 пациента получават поне една открита доза съответно в проучвания 301, 301EXT и 302EXT. Relistor се прилага на всеки 3,2 дни (медиана на интервала на дозиране, с диапазон от 1-39 дни).

Честотата на лаксативен отговор е поддържана през продълженията на проучването при пациентите, които са продължили лечението.

Няма значима връзка между изходната опиоидна доза и лаксативния отговор при лекувани с метилналтрексон бромид пациенти при тези проучвания. Освен това медианата на дневната доза на опиоидите не варира значимо от изходното ниво, било то при лекуваните с метилналтрексон бромид или с плацебо пациенти. Няма клинично значими промени в скоростите за болка спрямо изходните, било то при лекуваните с метилналтрексон бромид или с плацебо пациенти.

Ефект върху сърдечната реполяризация

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно-групово ЕКГ проучване на еднократни подкожни дози от метилналтрексон бромид (0,15, 0,30 и 0,50 mg/kg) при 207 здрави доброволци не се откриват признаци за удължаване на QT/QTc или какъвто и да било ефект върху вторичните ЕКГ параметри или формата на вълната в сравнение с плацебо или позитивна контрола (перорално приложени 400 mg моксифлоксацин).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метилналтрексон бромид се абсорбира бързо, като върховите концентрации (C_{max}) се достигат приблизително 0,5 часа след подкожното приложение. C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация във времето (AUC) се повишават с повишаването на дозата от 0,15 mg/kg до 0,5 mg/kg пропорционално на дозата. Абсолютната бионаличност на 0,30 mg/kg подкожна доза спрямо 0,30 mg/kg интравенозна доза е 82 %.

Разпределение

Метилналтрексон бромид претърпява умерено разпределение в тъканите. Стационарният обем на разпределение (V_{ss}) е приблизително 1,1 l/kg. Метилналтрексон бромид се свързва в минимална степен с белтъците в човешката плазма (11,0 % до 15,3 %), което е определено от равновесната диализа.

Биотрансформация

Метилналтрексон бромид се метаболизира в умерена степен при хора според количеството на метаболитите на метилналтрексон бромид, които се отделят с изпражненията. Превръщането в метил-6-налтрексол изомери и метилналтрексонсулфат изглежда е основният път на метаболизма. Всеки от изомерите на метил-6-налтрексол има донякъде по-малко действие като антагонист отколкото основното съединение и ниска експозиция в плазмата на приблизително 8 % от свързаните с лекарството вещества. Метилналтрексонсулфат е неактивен метаболит и присъства в плазмата на ниво приблизително 25 % от свързани с лекарството вещества. N-деметирането на метилналтрексон бромид до налтрексон не е значимо, като на него се падат 0,06 % от приложената доза.

Елиминиране

Метилналтрексон бромид се елиминира основно като непроменено активно вещество. Приблизително половината от дозата се екскретира в урината и по-малко във фекалиите. Терминалният диспозиционен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 8 часа.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на леката до умерено тежка чернодробна недостатъчност върху системната експозиция на метилналтрексон бромид е проучена при 8 лица за всяка степен, като клас А и В по Child-Pugh са сравнени със здрави лица. Резултатите не показват никакъв значим ефект на чернодробната недостатъчност върху AUC или C_{max} на метилналтрексон бромид. Не е проучван ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на метилналтрексон бромид.

Бъбречно увреждане

При едно проучване на доброволци с различни степени на бъбречно увреждане, получаващи еднократна доза от 0,30 mg/kg метилналтрексон бромид, бъбречната недостатъчност е имала изразен ефект върху бъбречната екскреция на метилналтрексон бромид. Бъбречният клирънс на метилналтрексон бромид се понижава с повишаване на сериозността на бъбречната недостатъчност. Тежката бъбречна недостатъчност понижава бъбречния клирънс на метилналтрексон бромид с 8 до 9 пъти. Това обаче води само до двукратно повишение на общата експозиция на метилналтрексон бромид (AUC). C_{max} не се променя значимо. Не са провеждани проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които се нуждаят се от диализа.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при деца (вж. точка 4.2).

Популация в старческа възраст

При едно проучване, сравняващо фармакокинетичните профили на еднократно и многократно интравенозно прилагане на метилналтрексон бромид в доза от 24 mg на здрави, млади (от 18 до 45 годишна възраст $n = 10$) и в старческа възраст (над 65 годишна възраст $n = 10$) лица, ефектът на възрастта върху експозицията на метилналтрексон бромид е бил малък. Средните стационарни C_{max} и AUC за лицата в старческа възраст са 545 ng/ml и 412 ng·h/ml, приблизително с 8,1 % и 20 %, съответно по-високи от тези за млади лица. Затова не се препоръчва промяна на дозата въз основа на възрастта.

Пол

Не се наблюдават значими различия по отношение на пола.

Тегло

Интегрираният анализ на фармакокинетичните данни от здрави лица показва, че експозицията на метилналтрексон бромид, адаптирана за mg/kg доза, нараства с повишаване на теглото. Средната експозиция на метилналтрексон бромид при 0,15 mg/kg за границите на теглото от 38 до 114 kg е 179 (обхват = 139-240) ng·h/ml. Тази експозиция за дозата 0,15 mg/kg може да се постигне с промяна на дозата, основана на границите на теглото, като се използва доза от 8 mg за телесното тегло от 38 до по-малко от 62 kg и доза от 12 mg за телесното тегло от 62 до 114 kg, което дава средна експозиция от 187 (обхват = 148-220) ng·h/ml. Освен това анализът показва, че дозата от 8 mg за теглото от 38 до по-малко от 62 kg и дозата от 12 mg за телесното тегло от 62 до 114 kg съответства на средни дози от съответно 0,16 (обхват = 0,21-0,13) mg/kg и 0,16 (обхват = 0,19-0,11) mg/kg въз основа на разпределението по телесно тегло на пациентите, участващи в проучвания 301 и 302.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане,

генотоксичност и карциногенен потенциал. При някои неклинични проучвания при кучета са наблюдавани ефекти по отношение на сърцето (удължаване на потенциала за действие във влакна на Пуркиние или удължаване на QTc-интервала). Механизмът на този ефект обаче е неизвестен, йонният калиев канал в сърцето при хора (hERG) по всяка вероятност не участва.

Подкожните инжекции на Relistor в доза 150 mg/kg/ден понижават фертилитета при плъхове. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти над експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) не повлияват фертилитета или общото репродуктивно поведение.

Няма доказателства за тератогенност при плъхове или зайци. Подкожните инжекции на Relistor при 150/100 mg/kg/ден на плъхове водят до понижено тегло на поколенията. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти над експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) нямат ефект върху раждането или преживяемостта и растежа на поколенията.

Метилналтрексон бромид се екскретира чрез млякото на лактиращи плъхове.

Провеждани са проучвания при млади плъхове и кучета. След интравенозно инжектиране на метилналтрексон бромид, младите плъхове са станали по-чувствителни от възрастните по отношение на токсичността, свързана с метилналтрексон. При млади плъхове, при които е прилаган интравенозно метилналтрексон бромид в продължение на 13 седмици, нежеланите клинични признаци (случаи на гърчове и затруднено дишане) са се проявявали при дозировка (≥ 3 mg/kg/ден) и експозиция (5,4 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора при подкожно прилагана доза от 0,15 mg/kg), които са били по-ниски от тези, причинили подобна токсичност при възрастни плъхове (20 mg/kg/ден). Не са възниквали нежелани ефекти при млади плъхове при доза 1 mg/kg/ден или при възрастни плъхове при доза 5 mg/kg/ден (съответно 1,6 пъти и 7,8 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора при подкожно прилагана доза 0,15 mg/kg).

След интравенозно инжектиране на метилналтрексон бромид в продължение на 13 седмици подобна токсичност, свързана с метилналтрексон, е наблюдавана при млади и възрастни кучета. При възрастни и млади кучета с прилаган метилналтрексон бромид в доза 20 mg/kg/ден са наблюдавани клинични признаци, показателни за токсичност за ЦНС, както и удължаване на QTc интервала. Не са възниквали нежелани ефекти при млади или възрастни кучета при доза 5 mg/kg/ден (44 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора с подкожно прилагана доза 0,15 mg/kg).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриево-калциев едетат
Глицин хидрохлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

След изтегляне в спринцовката:

Поради чувствителност към светлината инжекционният разтвор трябва да се използва в рамките на 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствения продукт в спринцовката вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон за еднократна употреба от прозрачно (тип I), твърдо стъкло със сива запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка.

Всеки флакон съдържа 0,6 ml инжекционен разтвор.

Видове опаковки:

1 флакон, или

2 флакона с 2 стерилни спринцовки от 1 ml с прибираща се инжекционна игла и 4 тампона, напоени със спирт; или

7 флакона със 7 стерилни спринцовки от 1 ml с прибираща се инжекционна игла и 14 тампона, напоени със спирт; или

2 флакона с 2 стерилни спринцовки от 1 ml с инжекционна игла с предпазител и 4 тампона, напоени със спирт; или

7 флакона със 7 стерилни спринцовки от 1 ml с инжекционна игла с предпазител и 14 тампона, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 юли 2008

Дата на последно подновяване: 27 май 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 8 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 8 mg метилналтрексон бромид (methylnaltrexone bromide).

Един ml от разтвора съдържа 20 mg метилналтрексон бромид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър разтвор, безцветен до бледо жълт, практически без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Relistor е показан за лечение на опиоид-индуциран запек, когато отговорът към терапията с лаксативи не е достатъчен, при възрастни пациенти на и над 18-годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с хронична болка (с изключение на пациенти с напреднало заболяване, получаващи палиативни грижи)

Препоръчителната доза метилналтрексон бромид е 12 mg (0,6 ml разтвор) подкожно, според необходимостта, прилаган като поне 4 дози седмично до веднъж дневно (7 дози седмично).

При тези пациенти терапията с обичайните лаксативи трябва да се спре, когато се започва лечение с Relistor (вж. точка 5.1).

Предварително напълнената спринцовка с 8 mg Relistor трябва да се използва за лечение на тези пациенти само когато с оглед на съществуващите медицински заболявания се изисква намаляване на дозата до 8 mg (0,4 ml разтвор); вижте "Специални популации".

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване (пациенти, получаващи палиативни грижи)

Препоръчителната доза метилналтрексон бромид е 8 mg (0,4 ml разтвор) (за пациенти с тегло 38-61 kg) или 12 mg (0,6 ml разтвор) (за пациенти с тегло 62-114 kg).

Обичайният режим на приложение е една еднократна доза през ден. Дозите могат да се дават и на по-големи интервали, според клиничната нужда.

Пациентите могат да получат две последователни дози през 24 часа, само ако няма никакъв отговор (дефекация) към дозата от предишния ден.

Пациенти с тегло под 38 kg или над 114 kg трябва да използват флакони Relistor, тъй като препоръчаната доза в mg/kg не може да се достави точно с предварително напълнената спринцовка.

При пациентите, получаващи палиативни грижи, Relistor се добавя към обичайната терапия с лаксативи (вж. точка 5.1).

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/мин), дозата на метилналтрексон бромид трябва да се намали от 12 mg до 8 mg (0,4 ml) за пациенти с тегло 62 до 114 kg. Пациенти с тежко бъбречно увреждане, чието тегло е извън диапазона 62 до 114 kg (вж. точка 5.2) трябва да намалят дозата си в mg/kg с 50 %. Тези пациенти трябва да използват флакони Relistor, а не предварително напълнена спринцовка. Липсват данни от пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа, и метилналтрексон бромид не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Липсват данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и метилналтрексон бромид не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на метилналтрексон бромид при деца под 18-годишна възраст не са установени, Липсват данни.

Начин на приложение

Relistor се дава чрез подкожна инжекция.

Препоръва се да се сменят местата на инжектиране. Не се препоръчва да се инжектира на места, където кожата е нежна, насинена, зачервена или твърда. Области с белези или стрии трябва да се избягват.

Трите области на тялото, препоръчвани за инжектиране на Relistor, са бедрата, корема и мишниците.

Relistor може да се инжектира без оглед на храненето.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Противопоказана е употребата на метилналтрексон бромид при пациенти с известна или подозирана механична гастроинтестинална обструкция, пациенти с повишен риск от рекурентна обструкция или при пациенти с остър хирургичен корем, поради възможността за стомашно-чревна перфорация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежест и влошаване на симптомите

На пациентите трябва да се даде съвет да съобщават незабавно за тежки, персистиращи и/или влошаващи се симптоми.

Ако по време на лечението настъпи тежка или персистираща диария, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не продължават терапията с метилналтрексон бромид и да се консултират със своя лекар.

Запек, който не е свързан с употребата на опиоиди

Действието на метилналтрексон бромид е проучвано при пациенти със запек, индуциран от опиоиди. Затова Relistor не следва да се използва за лечение на пациенти със запек, несвързан с употребата на опиоиди.

Бързо начало на дефекация

Данните от клиничните проучвания предполагат, че лечението с метилналтрексон бромид може да доведе до бързо начало (средно в рамките на 30-60 минути) на дефекация.

Продължителност на лечението

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване

Лечението с метилналтрексон бромид не е проучвано при възрастни пациенти с напреднало заболяване в клинични проучвания за повече от 4 месеца и следователно трябва да се използва само за ограничен период (вж. точка 5.1).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Метилналтрексон бромид не се препоръчва на пациенти с тежко чернодробно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни заболявания и стомашно-чревна перфорация

Метилналтрексон бромид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни или подозирани лезии на стомашно-чревния тракт

Употребата на метилналтрексон бромид при пациенти с колостомия, перитонеален катетър, активен дивертикулит или фекално задръстване не е проучвана. Следователно, Relistor трябва да се прилага само предпазливо при тези пациенти.

В периода след разрешаване за употреба, са съобщени случаи на стомашно-чревна перфорация след употреба на метилналтрексон бромид при пациенти със състояния, които могат да бъдат свързани с локализирано или дифузно нарушаване на структурната цялост на стената на стомашно-чревния тракт (напр. пептична язва, псевдообструкция (синдром на Ogilvie), дивертикулит, инфилтративни злокачествени заболявания на стомашно-чревния тракт или перитонеални метастази). Трябва да се прецени общият профил полза/риск при употреба на метилналтрексон бромид при пациенти с тези заболявания или други състояния, които могат да доведат до нарушаване на структурната цялост на стената на стомашно-чревния тракт (напр. болест на Crohn). Пациентите трябва да бъдат проследявани за тежка, персистираща или влошаваща се коремна болка; метилналтрексон бромид трябва да бъде спрян ако такъв симптом се появи.

Опиоидна абстиненция

Симптоми, свързани с опиоидна абстиненция, включващи хиперхидроза, студени тръпки, повръщане, коремна болка, палпитации и зачервяване са се появили при пациенти лекувани с метилналтрексон бромид. Пациенти с нарушения на кръвно-мозъчната бариера може да са изложени на повишен риск от опиоидна абстиненция и/или намалена аналгезия. Това трябва да бъде взето под внимание при предписването на метилналтрексон бромид при тези пациенти.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метилналтрексон бромид не повлиява фармакокинетиката на лекарствените продукти, метаболизирани от цитохром Р450 (CYP) изоензимите. Метилналтрексон бромид се метаболизира в минимална степен от CYP изоензимите. *In vitro* проучванията върху метаболизма предполагат, че метилналтрексон бромид не инхибира активността на CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4, като е слаб инхибитор на метаболизма на модел на субстрат на CYP2D6. При клинично проучване на лекарственото взаимодействие при здрави възрастни мъже подкожна доза от 0,3 mg/kg метилналтрексон бромид не повлиява значимо метаболизма на декстрометорфан, който е субстрат на CYP2D6.

Възможността за свързано с транспортери на органични катиони (ОСТ) лекарство-лекарство взаимодействие между метилналтрексон бромид и инхибитор на ОСТ е проучена при 18 здрави лица чрез сравняване на фармакокинетичните профили на еднократни дози метилналтрексон бромид преди и след многократни дози от 400 mg циметидин. Бъбречният клирънс на метилналтрексон бромид е понижен след многократно прилагане на циметидин (от 31 l/час до 18 l/час). Това обаче води до леко понижение на общия клирънс (от 107 l/час до 95 l/час). Следователно не се наблюдава никаква значима промяна в AUC на метилналтрексон бромид в допълнение към C_{max} преди и след многократно прилагане на циметидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на метилналтрексон бромид при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Метилналтрексон бромид не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали метилналтрексон бромид се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на метилналтрексон бромид в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/спре кърменето или да се продължи/спре терапията с метилналтрексон бромид, като се отчете ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с метилналтрексон бромид за жената.

Фертилитет

Подкожните инжекции на Relistor при 150 mg/kg/ден намаляват фертилитета при плъхове. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) не оказват влияние върху фертилитета или общата репродуктивна функция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метилналтрексон бромид повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да се появи замайване и това може да има ефект върху способността за шофиране и работата с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции при всички пациенти, изложени на метилналтрексон бромид по време на всички фази на плацебо контролирани проучвания, са коремни болки, гадене, диария и газове. По правило тези реакции са леки до умерени.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване

Чести: симптоми, подобни на опиодна абстиненция (като студени тръпки, тремор, ринорея, пилоерекция, топли вълни, палпитации, хиперхидроза, повръщане, коремна болка)

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: стомашно-чревна перфорация (вж. точка 4.4)

Чести: повръщане

Много чести: болка в корема, гадене, диария, газове

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: реакции на мястото на инжектиране (напр. сърбеж, парене, болка, зачервяване, едем)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Едно проучване при здрави доброволци отбелязва ортостатична хипотония, свързана с доза от 0,64 mg/kg, прилагана като интравенозна болус инжекция.

В случай на предозиране признаците и симптомите на ортостатична хипотония трябва да се проследяват и да се съобщават на лекар. При нужда трябва да се започне съответно лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лаксативи. Периферни опиоидни рецепторни антагонисти, АТС код: A06AH01

Механизъм на действие

Метилналтрексон бромид е селективен антагонист на свързването на опиоидите към мю-рецептора. *In vitro* проучванията показват, че метилналтрексон е антагонист на мю-опиоидните рецептори (константа на инхибиране $[K_i] = 28\text{ nM}$), като е с 8 пъти по-слабо действие върху каппа опиоидните рецептори ($K_i = 230\text{ nM}$) и много понижен афинитет към делта опиоидните рецептори.

Като четвъртичен амин способността на метилналтрексон бромид да преминава кръвно-мозъчната бариера е ограничена. Това позволява на метилналтрексон бромид да действа като периферен мю-опиоиден антагонист в тъкани като стомашно-чревен тракт, без да повлиява опиоид-медираните аналгетични ефекти върху централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с хронична неракова болка (12 mg доза)

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид при лечение на опиоид-индуциран запек при пациенти с хронична неракова болка са демонстрирани в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (проучване 3356). В това проучване медианата на възрастта на пациентите е 49 години (граница 23-83); 60 % са жени. По-голямата част от пациентите са с основна диагноза болки в гърба.

Проучване 3356 сравнява 4-седмичните режими на лечение с метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно и метилналтрексон бромид 12 mg през ден спрямо плацебо. 4-седмичният, двойно-сляп период е последван от 8-седмичен, открит период, през който метилналтрексон бромид е използван според необходимостта, но не по-често от веднъж дневно. Общо 460 пациенти (метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно, n=150, метилналтрексон бромид 12 mg през ден, n=148, плацебо, n=162) са лекувани през двойно-слепия период. Пациентите са с анамнеза за хронична неракова болка и са приемали опиоиди в стабилни дози от поне 50 mg перорални морфинови еквиваленти на ден. Пациентите са с опиоид-индуциран запек (< 3 пасажа без допълнителен прием на лаксатив на седмица по време на скрининговия период). От пациентите се изисква да прекъснат всички предходни терапии с лаксативи.

Първата от съвместните крайни точки е делът на пациентите с възстановен пасаж без допълнителен прием (ПБДП) на лаксатив в рамките на 4 часа след прилагането на първата доза, а втората – процентът на инжекциите с активното вещество, водещи до ПБДП в рамките на 4 часа по време на двойно-сляпата фаза. ПБДП е дефиниран като пасаж без употреба на лаксатив през предходните 24 часа.

Делът на пациентите с ПБДП в рамките на 4 часа след първата доза е 34,2 % в комбинираната група с метилналтрексон бромид спрямо 9,9 % в групата с плацебо ($p < 0,001$). Средният процент за метилналтрексон бромид, водещ до ПБДП в рамките на 4 часа, е съответно 28,9 % и 30,2 % за групите с приложение веднъж дневно и през ден в сравнение със съответно 9,4 % и 9,3 % за съответстващия режим с плацебо ($p < 0,001$).

Основната вторична крайна точка – коригираната средна промяна от изходно ниво по отношение на ПБДП е 3,1 в терапевтичната група с метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно, 2,1 в групата с метилналтрексон бромид 12 mg през ден и 1,5 в терапевтичната група с прием на плацебо по време на двойно-слепия период. Разликата между метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно и плацебо от 1,6 ПБДП на седмица е статистически ($p < 0,001$) и клинично значима.

Друга вторична крайна точка оценява дела на пациентите с ≥ 3 ПБДП на седмица по време на 4-седмичната двойно-сляпа фаза. Това се постига при 59 % от пациентите в групата с ежедневен прием на метилналтрексон 12 mg ($p < 0,001$ спрямо плацебо), при 61 % от пациентите с прием през ден ($p < 0,001$ спрямо плацебо) и при 38 % от пациентите, третирани с плацебо. Допълнителен анализ оценява процента на пациентите, постигащи ≥ 3 пълни ПБДП на седмица и увеличение от ≥ 1 пълни ПБДП на седмица през поне 3 от 4-те седмици на лечение. Това се постига при 28,7 % от пациентите в групата, получаваща дневно метилналтрексон 12 mg ($p < 0,001$ спрямо плацебо), при 14,9 % от пациентите, получаващи го през ден ($p = 0,012$ спрямо плацебо) и при 6,2 % от пациентите, третирани с плацебо.

Няма доказателства за диференциален ефект на пола върху безопасността и ефикасността. Ефектът на расата не може да бъде анализиран, тъй като популацията на проучването е предимно европейска (90 %). Медианата на дневната доза опиоид не варира значимо от

изходно ниво нито при пациентите, лекувани с метилналтрексон бромид, нито при пациентите, третирани с плацебо.

Няма клинично значими промени от изходно ниво по отношение на резултатите за болка при пациентите, лекувани с метилналтрексон бромид и плацебо.

Употребата на метилналтрексон бромид за лечение на опиоид-индуциран запек след 48 седмици не е оценена в клинични проучвания.

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид при лечението на опиоид-индуциран запек при пациенти, получаващи палиативни грижи, е показано при две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. При тези проучвания медианата на възрастта е 68 години (граница 21-100); 51 % са жени. При двете проучвания пациентите имат напреднала терминална болест и намалена продължителност на живота, като повечето имат начална диагноза нелечим рак. Останалите начални диагнози включват терминална ХОББ/емфизем, сърдечносъдово заболяване/сърдечна недостатъчност, болест на Алцхаймер/деменция, HIV/СПИН и други напреднали заболявания. Преди скрининга пациентите са имали опиоид-индуциран запек дефиниран като или <3 дефекации през предхождащата седмица или липса на каквато и да е дефекация за >2 дни.

Проучване 301 сравнява метилналтрексон бромид, даван като единична, двойно-заслепена, подкожна доза от 0,15 mg/kg или 0,3 mg/kg спрямо плацебо. Двойно-заслепената доза е последвана от открит, 4 седмичен период на прилагане, когато метилналтрексон бромид може да се използва при нужда, не по-често от 1 доза за период от 24 часа. По време на двата периода на проучването пациентите поддържат своя обичаен лаксативен режим. Общо 154 пациенти (метилналтрексон бромид 0,15 mg/kg, $n = 47$, метилналтрексон бромид 0,3 mg/kg, $n = 55$, плацебо, $n = 52$) са били лекувани през двойно-заслепения период. Първичната крайна точка е делът на пациентите, които възстановяват пасаж без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа след двойно-заслепената доза от лекарствения продукт по проучването. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти имат значимо по-висока честота на лаксации в рамките на 4 часа след двойно-заслепената доза (62 % за 0,15 mg/kg и 58 % за 0,3 mg/kg) отколкото лекуваните с плацебо пациенти (14 %); $p < 0,0001$ за всяка доза спрямо плацебо.

Проучване 302 сравнява двойно-заслепени, подкожни дози от метилналтрексон бромид, давани през ден за 2 седмици, спрямо плацебо. През първата седмица (дни 1, 3, 5, 7), пациентите получават или метилналтрексон бромид 0,15 mg/kg или плацебо. През втората седмица предписаната на пациента доза може да бъде повишена до 0,30 mg/kg, ако пациентът е имал 2 или по-малко възстановявания на пасаж без допълнителен прием на лаксативно лекарство до ден 8. Определената доза за пациента може да бъде намалена по всяко време въз основа на поносимостта. Анализирани са данните от 133 (62 метилналтрексон бромид, 71 плацебо) пациенти. Първичните крайни цели са две: делът на пациентите, които възстановяват пасаж без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа от първата доза от лекарствения продукт по проучването и делът на пациентите, които възстановяват пасаж без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа след поне 2 от първите 4 дози от лекарствения продукт. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти имат по-висока честота на лаксация в рамките на 4 часа след първата доза (48 %) от пациентите, третирани с плацебо (16 %); $p < 0,0001$. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти също имат значимо по-високи честоти на лаксация в рамките на 4 часа след поне 2 от първите 4 дози (52 %) отколкото третираните с плацебо пациенти (9 %); $p < 0,0001$. Консистенцията на изпражненията не е значимо подобрена при пациенти, които са имали меки изпражнения на базовата линия.

При двете проучвания няма доказателства, които да предполагат различни ефекти на възрастта и пола върху безопасността или ефикасността. Ефектът в зависимост от расата не може да бъде анализиран, тъй като популацията в проучванията е предимно от европеидната раса (88 %).

Продължителността на отговора е показана при Проучване 302, при което честотата на лаксативен отговор е в съответствие от доза 1 до доза 7 в хода на двуседмичния двойно-заслепен период.

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид е доказана още при открито лечение, прилагано от Ден 2 до Седмица 4 при Проучване 301, и при две открити продължаващи проучвания (301EXT и 302EXT), при които метилналтрексон бромид е прилаган при нужда до 4 месеца (само 8 пациенти до тази точка). Общо 136, 21 и 82 пациента получават поне една открита доза съответно в проучвания 301, 301EXT и 302EXT. Relistor се прилага на всеки 3,2 дни (медиана на интервала на дозиране, с диапазон от 1-39 дни).

Честотата на лаксативен отговор е поддържана през продълженията на проучването при пациентите, които са продължили лечението.

Няма значима връзка между изходната опиоидна доза и лаксативния отговор при лекувани с метилналтрексон бромид пациенти при тези проучвания. Освен това медианата на дневната доза на опиоидите не варира значимо от изходното ниво, било то при лекуваните с метилналтрексон бромид или с плацебо пациенти. Няма клинично значими промени в скоростите за болка спрямо изходните, било то при лекуваните с метилналтрексон бромид или с плацебо пациенти.

Ефект върху сърдечната реполяризация

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно-групово ЕКГ проучване на еднократни подкожни дози от метилналтрексон бромид (0,15, 0,30 и 0,50 mg/kg) при 207 здрави доброволци не се откриват признаци за удължаване на QT/QTc или какъвто и да било ефект върху вторичните ЕКГ параметри или формата на вълната в сравнение с плацебо или позитивна контрола (перорално приложени 400 mg моксифлоксацин).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метилналтрексон бромид се абсорбира бързо, като върховите концентрации (C_{max}) се достигат приблизително 0,5 часа след подкожното приложение. C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация във времето (AUC) се повишават с повишаването на дозата от 0,15 mg/kg до 0,5 mg/kg пропорционално на дозата. Абсолютната бионаличност на 0,30 mg/kg подкожна доза спрямо 0,30 mg/kg интравенозна доза е 82 %.

Разпределение

Метилналтрексон бромид претърпява умерено разпределение в тъканите. Стационарният обем на разпределение (V_{ss}) е приблизително 1,1 l/kg. Метилналтрексон бромид се свързва в минимална степен с белтъците в човешката плазма (11,0 % до 15,3 %), което е определено от равновесната диализа.

Биотрансформация

Метилналтрексон бромид се метаболизира в умерена степен при хора според количеството на метаболитите на метилналтрексон бромид, които се отделят с изпражненията. Превръщането в метил-6-налтрексол изомери и метилналтрексонсулфат изглежда е основният път на метаболизма. Всеки от изомерите на метил-6-налтрексол има донякъде по-малко действие като антагонист отколкото основното съединение и ниска експозиция в плазмата на приблизително 8 % от свързаните с лекарството вещества. Метилналтрексонсулфат е неактивен метаболит и присъства в плазмата на ниво приблизително 25 % от свързани с лекарството вещества. N-деметирането на метилналтрексон бромид до налтрексон не е значимо, като на него се падат 0,06 % от приложената доза.

Елиминиране

Метилналтрексон бромид се елиминира основно като непроменено активно вещество. Приблизително половината от дозата се екскретира в урината и по-малко във фекалиите. Терминалният диспозиционен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 8 часа.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на леката до умерено тежка чернодробна недостатъчност върху системната експозиция на метилналтрексон бромид е проучена при 8 лица за всяка степен, като клас А и В по Child-Pugh са сравнени със здрави лица. Резултатите не показват никакъв значим ефект на чернодробната недостатъчност върху AUC или C_{max} на метилналтрексон бромид. Не е проучван ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на метилналтрексон бромид.

Бъбречно увреждане

При едно проучване на доброволци с различни степени на бъбречно увреждане, получаващи еднократна доза от 0,30 mg/kg метилналтрексон бромид, бъбречната недостатъчност е имала изразен ефект върху бъбречната екскреция на метилналтрексон бромид. Бъбречният клирънс на метилналтрексон бромид се понижава с повишаване на сериозността на бъбречната недостатъчност. Тежката бъбречна недостатъчност понижава бъбречния клирънс на метилналтрексон бромид с 8 до 9 пъти. Това обаче води само до двукратно повишение на общата експозиция на метилналтрексон бромид (AUC). C_{max} не се променя значимо. Не са провеждани проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които се нуждаят се от диализа.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при деца (вж. точка 4.2).

Популация на пациенти в старческа възраст

При едно проучване, сравняващо фармакокинетичните профили на еднократно и многократно интравенозно прилагане на метилналтрексон бромид в доза от 24 mg на здрави, млади (от 18 до 45 годишна възраст $n = 10$) и в старческа възраст (над 65 годишна възраст $n = 10$) лица, ефектът на възрастта върху експозицията на метилналтрексон бромид е бил малък. Средните стационарни C_{max} и AUC за лицата в старческа възраст са 545 ng/ml и 412 ng·h/ml, приблизително с 8,1 % и 20 %, съответно по-високи от тези за млади лица. Затова не се препоръчва промяна на дозата въз основа на възрастта.

Пол

Не се наблюдават значими различия по отношение на пола.

Тегло

Интегрираният анализ на фармакокинетичните данни от здрави лица показва, че експозицията на метилналтрексон бромид, адаптирана за mg/kg доза, нараства с повишаване на теглото. Средната експозиция на метилналтрексон бромид при 0,15 mg/kg за границите на теглото от 38 до 114 kg е 179 (обхват = 139-240) ng·h/ml. Тази експозиция за дозата 0,15 mg/kg може да се постигне с промяна на дозата, основана на границите на теглото, като се използва доза от 8 mg за телесното тегло от 38 до по-малко от 62 kg и доза от 12 mg за телесното тегло от 62 до 114 kg, което дава средна експозиция от 187 (обхват = 148-220) ng·h/ml. Освен това анализът показва, че дозата от 8 mg за теглото от 38 до по-малко от 62 kg и дозата от 12 mg за телесното тегло от 62 до 114 kg съответства на средни дози от съответно 0,16 (обхват = 0,21-0,13) mg/kg и 0,16 (обхват = 0,19-0,11) mg/kg въз основа на разпределението по телесно тегло на пациентите, участващи в проучвания 301 и 302.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. При някои неклинични проучвания при кучета са наблюдавани ефекти по отношение на сърцето (удължаване на потенциала за действие във влакна на Пуркиние или удължаване на QTc-интервала). Механизмът на този ефект обаче е неизвестен, йонният калиев канал в сърцето при хора (hERG) по всяка вероятност не участва.

Подкожните инжекции на Relistor в доза 150 mg/kg/ден понижават фертилитета при плъхове. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти над експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) не повлияват фертилитета или общото репродуктивно поведение.

Няма доказателства за тератогенност при плъхове или зайци. Подкожните инжекции на Relistor при 150/100 mg/kg/ден на плъхове водят до понижено тегло на поколенията. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти над експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) нямат ефект върху раждането или преживяемостта и растежа на поколенията.

Метилналтрексон бромид се екскретира чрез млякото на лактиращи плъхове.

Провеждани са проучвания при млади плъхове и кучета. След интравенозно инжектиране на метилналтрексон бромид, младите плъхове са станали по-чувствителни от възрастните по отношение на токсичността, свързана с метилналтрексон. При млади плъхове, при които е прилаган интравенозно метилналтрексон бромид в продължение на 13 седмици, нежеланите клинични признаци (случаи на гърчове и затруднено дишане) са се проявявали при дозировка (≥ 3 mg/kg/ден) и експозиция (5,4 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора при подкожно прилагана доза от 0,15 mg/kg), които са били по-ниски от тези, причинили подобна токсичност при възрастни плъхове (20 mg/kg/ден). Не са възниквали нежелани ефекти при млади плъхове при доза 1 mg/kg/ден или при възрастни плъхове при доза 5 mg/kg/ден (съответно 1,6 пъти и 7,8 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора при подкожно прилагана доза 0,15 mg/kg).

След интравенозно инжектиране на метилналтрексон бромид в продължение на 13 седмици подобна токсичност, свързана с метилналтрексон, е наблюдавана при млади и възрастни кучета. При възрастни и млади кучета с прилаган метилналтрексон бромид в доза 20 mg/kg/ден са наблюдавани клинични признаци, показателни за токсичност за ЦНС, както и удължаване на QTc интервала. Не са възниквали нежелани ефекти при млади или възрастни кучета при доза 5 mg/kg/ден (44 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора с подкожно прилагана доза 0,15 mg/kg).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриево-калциев едетат
Глицин хидрохлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,4 ml инжекционен разтвор.

Предварително напълнена спринцовка от прозрачно стъкло тип I с игла от неръждаема стомана, пластмасово бутало и твърд полипропиленов предпазител на иглата.

Опаковки с 4, 7, 8 и 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 юли 2008

Дата на последно подновяване: 27 май 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид (methylnaltrexone bromide).

Един ml от разтвора съдържа 20 mg метилналтрексон бромид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър разтвор, безцветен до бледо жълт, практически без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Relistor е показан за лечение на опиоид-индуциран запек, когато отговорът към терапията с лаксативи не е достатъчен, при възрастни пациенти на и над 18-годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с хронична болка (с изключение на пациенти с напреднало заболяване, получаващи палиативни грижи)

Препоръчителната доза метилналтрексон бромид е 12 mg (0,6 ml разтвор) подкожно, според необходимостта, прилаган като поне 4 дози седмично до веднъж дневно (7 дози седмично).

При тези пациенти терапията с обичайните лаксативи трябва да се спре, когато се започва лечение с Relistor (вж. точка 5.1).

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване (пациенти, получаващи палиативни грижи)

Препоръчителната доза метилналтрексон бромид е 8 mg (0,4 ml разтвор) (за пациенти с тегло 38-61 kg) или 12 mg (0,6 ml разтвор) (за пациенти с тегло 62-114 kg).

Обичайният режим на приложение е една еднократна доза през ден. Дозите могат да се дават и на по-големи интервали, според клиничната нужда.

Пациентите могат да получат две последователни дози през 24 часа, само ако няма никакъв отговор (дефекация) към дозата от предишния ден.

Пациенти с тегло под 38 kg или над 114 kg трябва да използват флакони Relistor, тъй като препоръчаната доза в mg/kg не може да се достави точно с предварително напълнената спринцовка.

При пациентите, получаващи палиативни грижи, Relistor се добавя към обичайната терапия с лаксативи (вж. точка 5.1).

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/мин), дозата на метилналтрексон бромид трябва да се намали от 12 mg до 8 mg (0,4 ml разтвор) за пациенти с тегло 62 до 114 kg. Пациенти с тежко бъбречно увреждане, чието тегло е извън диапазона 62 до 114 kg (вж. точка 5.2) трябва да намалят дозата си в mg/kg с 50 %. Тези пациенти трябва да използват флакони Relistor, а не предварително напълнена спринцовка. Липсват данни от пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа, и метилналтрексон бромид не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Липсват данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и метилналтрексон бромид не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на метилналтрексон бромид при деца под 18-годишна възраст не са установени, Липсват данни.

Начин на приложение

Relistor се дава чрез подкожна инжекция.

Препоръва се да се сменят местата на инжектиране. Не се препоръчва да се инжектира на места, където кожата е нежна, насинена, зачервена или твърда. Области с белези или стрии трябва да се избягват.

Трите области на тялото, препоръчвани за инжектиране на Relistor, са бедрата, корема и мишниците.

Relistor може да се инжектира без оглед на храненето.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Противопоказана е употребата на метилналтрексон бромид при пациенти с известна или подозирана механична гастроинтестинална обструкция, пациенти с повишен риск от рекурентна обструкция или при пациенти с остър хирургичен корем, поради възможността за стомашно-чревна перфорация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежест и влошаване на симптомите

На пациентите трябва да се даде съвет да съобщават незабавно за тежки, персистиращи и/или влошаващи се симптоми.

Ако по време на лечението настъпи тежка или персистираща диария, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не продължават терапията с метилналтрексон бромид и да се консултират със своя лекар.

Запек, който не е свързан с употребата на опиоиди

Действието на метилналтрексон бромид е проучвано при пациенти със запек, индуциран от опиоиди. Затова Relistor не следва да се използва за лечение на пациенти със запек, несвързан с употребата на опиоиди.

Бързо начало на дефекация

Данните от клиничните проучвания предполагат, че лечението с метилналтрексон бромид може да доведе до бързо начало (средно в рамките на 30-60 минути) на дефекация.

Продължителност на лечението

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване

Лечението с метилналтрексон бромид не е проучвано при възрастни пациенти с напреднало заболяване в клинични проучвания за повече от 4 месеца и следователно трябва да се използва само за ограничен период (вж. точка 5.1).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Метилналтрексон бромид не се препоръчва на пациенти с тежко чернодробно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни заболявания и стомашно-чревна перфорация

Метилналтрексон бромид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни или подозирани лезии на стомашно-чревния тракт

Употребата на метилналтрексон бромид при пациенти с колостомия, перитонеален катетър, активен дивертикулит или фекално задръстване не е проучвана. Следователно, Relistor трябва да се прилага само предпазливо при тези пациенти.

В периода след разрешаване за употреба, са съобщени случаи на стомашно-чревна перфорация след употреба на метилналтрексон бромид при пациенти със състояния, които могат да бъдат свързани с локализирано или дифузно нарушаване на структурната цялост на стената на стомашно-чревния тракт (напр. пептична язва, псевдообструкция (синдром на Ogilvie), дивертикулит, инфилтративни злокачествени заболявания на стомашно-чревния тракт или перитонеални метастази). Трябва да се прецени общият профил полза/риск при употреба на метилналтрексон бромид при пациенти с тези заболявания или други състояния, които могат да доведат до нарушаване на структурната цялост на стената на стомашно-чревния тракт (напр. болест на Crohn). Пациентите трябва да бъдат проследявани за тежка, персистираща или влошаваща се коремна болка; метилналтрексон бромид трябва да бъде спрян ако такъв симптом се появи.

Опиоидна абстиненция

Симптоми, свързани с опиоидна абстиненция, включващи хиперхидроза, студени тръпки, повръщане, коремна болка, палпитации и зачервяване са се появили при пациенти лекувани с метилналтрексон бромид. Пациенти с нарушения на кръвно-мозъчната бариера може да са изложени на повишен риск от опиоидна абстиненция и/или намалена аналгезия. Това трябва да бъде взето под внимание при предписването на метилналтрексон бромид при тези пациенти.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метилналтрексон бромид не повлиява фармакокинетиката на лекарствените продукти, метаболизиращи от цитохром P450 (CYP) изоензимите. Метилналтрексон бромид се метаболизира в минимална степен от CYP изоензимите. *In vitro* проучванията върху

метаболизма предполагат, че метилналтрексон бромид не инхибира активността на CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4, като е слаб инхибитор на метаболизма на модел на субстрат на CYP2D6. При клинично проучване на лекарственото взаимодействие при здрави възрастни мъже подкожна доза от 0,3 mg/kg метилналтрексон бромид не повлиява значимо метаболизма на декстрометорфан, който е субстрат на CYP2D6.

Възможността за свързано с транспортери на органични катиони (ОСТ) лекарство-лекарство взаимодействие между метилналтрексон бромид и инхибитор на ОСТ е проучена при 18 здрави лица чрез сравняване на фармакокинетичните профили на еднократни дози метилналтрексон бромид преди и след многократни дози от 400 mg циметидин. Бъбречният клирънс на метилналтрексон бромид е понижен след многократно прилагане на циметидин (от 31 l/час до 18 l/час). Това обаче води до леко понижение на общия клирънс (от 107 l/час до 95 l/час). Следователно не се наблюдава никаква значима промяна в AUC на метилналтрексон бромид в допълнение към C_{max} преди и след многократно прилагане на циметидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на метилналтрексон бромид при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Метилналтрексон бромид не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали метилналтрексон бромид се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на метилналтрексон бромид в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/спре кърменето или да се продължи/спре терапията с метилналтрексон бромид, като се отчете ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с метилналтрексон бромид за жената.

Фертилитет

Подкожните инжекции на Relistor при 150 mg/kg/ден намаляват фертилитета при плъхове. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) не оказват влияние върху фертилитета или общата репродуктивна функция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метилналтрексон бромид повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Може да се появи замаяване и това може да има ефект върху способността за шофиране и работата с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции при всички пациенти, изложени на метилналтрексон бромид по време на всички фази на плацебо контролирани проучвания, са коремни болки, гадене, диария и газове. По правило тези реакции са леки до умерени.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с

неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

Нарушения на нервната система

Чести: замайване

Чести: симптоми, подобни на опиоидна абстиненция (като студени тръпки, тремор, ринорея, пилоерекция, топли вълни, палпитации, хиперхидроза, повръщане, коремна болка)

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: стомашно-чревна перфорация (вж. точка 4.4)

Чести: повръщане

Много чести: болка в корема, гадене, диария, газове

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: реакции на мястото на инжектиране (напр. сърбеж, парене, болка, зачервяване, едем)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Едно проучване при здрави доброволци отбелязва ортостатична хипотония, свързана с доза от 0,64 mg/kg, прилагана като интравенозна болус инжекция.

В случай на предозиране признаците и симптомите на ортостатична хипотония трябва да се проследяват и да се съобщават на лекар. При нужда трябва да се започне съответно лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лаксативи. Периферни опиоидни рецепторни антагонисти, АТС код: A06AH01

Механизъм на действие

Метилналтрексон бромид е селективен антагонист на свързването на опиоидите към мю-рецептора. *In vitro* проучванията показват, че метилналтрексон е антагонист на мю-опиоидните рецептори (константа на инхибиране $[K_i] = 28 \text{ nM}$), като е с 8 пъти по-слабо действие върху каппа опиоидните рецептори ($K_i = 230 \text{ nM}$) и много понижен афинитет към делта опиоидните рецептори.

Като четвъртичен амин способността на метилналтрексон бромид да преминава кръвно-мозъчната бариера е ограничена. Това позволява на метилналтрексон бромид да действа като

периферен мю-опиоиден антагонист в тъкани като стомашно-чревен тракт, без да повлиява опиоид-медираните аналгетични ефекти върху централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с хронична неракова болка

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид при лечение на опиоид-индуциран запек при пациенти с хронична неракова болка са демонстрирани в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (проучване 3356). В това проучване медианата на възрастта на пациентите е 49 години (граница 23-83); 60 % са жени. По-голямата част от пациентите са с основна диагноза болки в гърба.

Проучване 3356 сравнява 4-седмичните режими на лечение с метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно и метилналтрексон бромид 12 mg през ден спрямо плацебо. 4-седмичният, двойно-сляп период е последван от 8-седмичен, открит период, през който метилналтрексон бромид е използван според необходимостта, но не по-често от веднъж дневно. Общо 460 пациенти (метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно, n=150, метилналтрексон бромид 12 mg през ден, n=148, плацебо, n=162) са лекувани през двойно-слепия период. Пациентите са с анамнеза за хронична неракова болка и са приемали опиоиди в стабилни дози от поне 50 mg перорални морфинови еквиваленти на ден. Пациентите са с опиоид-индуциран запек (< 3 пасажа без допълнителен прием на лаксатив на седмица по време на скрининговия период). От пациентите се изисква да прекъснат всички предходни терапии с лаксативи.

Първата от съвместните крайни точки е делът на пациентите с възстановен пасаж без допълнителен прием (ПБДП) на лаксатив в рамките на 4 часа след прилагането на първата доза, а втората – процентът на инжекциите с активното вещество, водещи до ПБДП в рамките на 4 часа по време на двойно-сляпата фаза. ПБДП е дефиниран като пасаж без употреба на лаксатив през предходните 24 часа.

Делът на пациентите с ПБДП в рамките на 4 часа след първата доза е 34,2 % в комбинираната група с метилналтрексон бромид спрямо 9,9 % в групата с плацебо ($p < 0,001$). Средният процент за метилналтрексон бромид, водещ до ПБДП в рамките на 4 часа, е съответно 28,9 % и 30,2 % за групите с приложение веднъж дневно и през ден в сравнение със съответно 9,4 % и 9,3 % за съответстващия режим с плацебо ($p < 0,001$).

Основната вторична крайна точка – коригираната средна промяна от изходно ниво по отношение на ПБДП е 3,1 в терапевтичната група с метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно, 2,1 в групата с метилналтрексон бромид 12 mg през ден и 1,5 в терапевтичната група с прием на плацебо по време на двойно-слепия период. Разликата между метилналтрексон бромид 12 mg веднъж дневно и плацебо от 1,6 ПБДП на седмица е статистически ($p < 0,001$) и клинично значима.

Друга вторична крайна точка оценява дела на пациентите с ≥ 3 ПБДП на седмица по време на 4-седмичната двойно-сляпа фаза. Това се постига при 59 % от пациентите в групата с ежедневен прием на метилналтрексон 12 mg ($p < 0,001$ спрямо плацебо), при 61 % от пациентите с прием през ден ($p < 0,001$ спрямо плацебо) и при 38 % от пациентите, третиран с плацебо. Допълнителен анализ оценява процента на пациентите, постигащи ≥ 3 пълни ПБДП на седмица и увеличение от ≥ 1 пълни ПБДП на седмица през поне 3 от 4-те седмици на лечение. Това се постига при 28,7 % от пациентите в групата, получаваща дневно метилналтрексон 12 mg ($p < 0,001$ спрямо плацебо), при 14,9 % от пациентите, получаващи го през ден ($p = 0,012$ спрямо плацебо) и при 6,2 % от пациентите, третиран с плацебо.

Няма доказателства за диференциален ефект на пола върху безопасността и ефикасността. Ефектът на расата не може да бъде анализиран, тъй като популацията на проучването е предимно европейска (90 %). Медианата на дневната доза опиоид не варира значимо от изходно ниво нито при пациентите, лекувани с метилналтрексон бромид, нито при пациентите, третиран с плацебо.

Няма клинично значими промени от изходно ниво по отношение на резултатите за болка при пациентите, лекувани с метилналтрексон бромид и плацебо.

Употребата на метилналтрексон бромид за лечение на опиоид-индуциран запек след 48 седмици не е оценена в клинични проучвания.

Опиоид-индуциран запек при възрастни пациенти с напреднало заболяване

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид при лечението на опиоид-индуциран запек при пациенти, получаващи палиативни грижи, е показано при две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. При тези проучвания медианата на възрастта е 68 години (граница 21-100); 51 % са жени. При двете проучвания пациентите имат напреднала терминална болест и намалена продължителност на живота, като повечето имат начална диагноза нелечим рак. Останалите начални диагнози включват терминална ХОББ/емфизем, сърдечносъдово заболяване/сърдечна недостатъчност, болест на Алцхаймер/деменция, HIV/СПИН и други напреднали заболявания. Преди скрининга пациентите са имали опиоид-индуциран запек дефиниран като или <3 дефекации през предхождащата седмица или липса на каквато и да е дефекация за >2 дни.

Проучване 301 сравнява метилналтрексон бромид, даван като единична, двойно-заслепена, подкожна доза от 0,15 mg/kg или 0,3 mg/kg спрямо плацебо. Двойно-заслепената доза е последвана от открит, 4 седмичен период на прилагане, когато метилналтрексон бромид може да се използва при нужда, не по-често от 1 доза за период от 24 часа. По време на двата периода на проучването пациентите поддържат своя обичаен лаксативен режим. Общо 154 пациенти (метилналтрексон бромид 0,15 mg/kg, $n = 47$, метилналтрексон бромид 0,3 mg/kg, $n = 55$, плацебо, $n = 52$) са били лекувани през двойно-заслепения период. Първичната крайна точка е делът на пациентите, които възстановяват пасаж без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа след двойно-заслепената доза от лекарствения продукт по проучването. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти имат значимо по-висока честота на лаксации в рамките на 4 часа след двойно-заслепената доза (62 % за 0,15 mg/kg и 58 % за 0,3 mg/kg) отколкото лекуваните с плацебо пациенти (14 %); $p < 0,0001$ за всяка доза спрямо плацебо.

Проучване 302 сравнява двойно-заслепени, подкожни дози от метилналтрексон бромид, давани през ден за 2 седмици, спрямо плацебо. През първата седмица (дни 1, 3, 5, 7), пациентите получават или метилналтрексон бромид 0,15 mg/kg или плацебо. През втората седмица предписаната на пациента доза може да бъде повишена до 0,30 mg/kg, ако пациентът е имал 2 или по-малко възстановявания на пасаж без допълнителен прием на лаксативно лекарство до ден 8. Определената доза за пациента може да бъде намалена по всяко време въз основа на поносимостта. Анализирани са данните от 133 (62 метилналтрексон бромид, 71 плацебо) пациенти. Първичните крайни цели са две: делът на пациентите, които възстановяват пасаж без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа от първата доза от лекарствения продукт по проучването и делът на пациентите, които възстановяват пасаж без допълнителен прием на лаксативно лекарство в рамките на 4 часа след поне 2 от първите 4 дози от лекарствения продукт. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти имат по-висока честота на лаксация в рамките на 4 часа след първата доза (48 %) от пациентите, третирани с плацебо (16 %); $p < 0,0001$. Лекуваните с метилналтрексон бромид пациенти също имат значимо по-високи честоти на лаксация в рамките на 4 часа след поне 2 от първите 4 дози (52 %) отколкото третираните с плацебо пациенти (9 %); $p < 0,0001$. Консистенцията на изпражненията не е значимо подобрена при пациенти, които са имали меки изпражнения на базовата линия.

При двете проучвания няма доказателства, които да предполагат различни ефекти на възрастта и пола върху безопасността или ефикасността. Ефектът в зависимост от расата не може да бъде анализиран, тъй като популацията в проучванията е предимно от европеидната раса (88 %).

Продължителността на отговора е показана при Проучване 302, при което честотата на лаксативен отговор е в съответствие от доза 1 до доза 7 в хода на двуседмичния двойно-заслепен период.

Ефикасността и безопасността на метилналтрексон бромид е доказана още при открито лечение, прилагано от Ден 2 до Седмица 4 при Проучване 301, и при две открити продължаващи проучвания (301EXT и 302EXT), при които метилналтрексон бромид е прилаган при нужда до 4 месеца (само 8 пациенти до тази точка). Общо 136, 21 и 82 пациента получават поне една открита доза съответно в проучвания 301, 301EXT и 302EXT. Relistor се прилага на всеки 3,2 дни (медиана на интервала на дозиране, с диапазон от 1-39 дни).

Честотата на лаксативен отговор е поддържана през продълженията на проучването при пациентите, които са продължили лечението.

Няма значима връзка между изходната опиоидна доза и лаксативния отговор при лекувани с метилналтрексон бромид пациенти при тези проучвания. Освен това медианата на дневната доза на опиоидите не варира значимо от изходното ниво, било то при лекуваните с метилналтрексон бромид или с плацебо пациенти. Няма клинично значими промени в скоростите за болка спрямо изходните, било то при лекуваните с метилналтрексон бромид или с плацебо пациенти.

Ефект върху сърдечната реполяризация

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно-групово ЕКГ проучване на еднократни подкожни дози от метилналтрексон бромид (0,15, 0,30 и 0,50 mg/kg) при 207 здрави доброволци не се откриват признаци за удължаване на QT/QTc или какъвто и да било ефект върху вторичните ЕКГ параметри или формата на вълната в сравнение с плацебо или позитивна контрола (перорално приложени 400 mg моксифлоксацин).

5.2 Фармакокинетични свойства

Метилналтрексон бромид се абсорбира бързо, като върховите концентрации (C_{max}) се достигат приблизително 0,5 часа след подкожното приложение. C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация във времето (AUC) се повишават с повишаването на дозата от 0,15 mg/kg до 0,5 mg/kg пропорционално на дозата. Абсолютната бионаличност на 0,30 mg/kg подкожна доза спрямо 0,30 mg/kg интравенозна доза е 82 %.

Разпределение

Метилналтрексон бромид претърпява умерено разпределение в тъканите. Стационарният обем на разпределение (V_{ss}) е приблизително 1,1 l/kg. Метилналтрексон бромид се свързва в минимална степен с белтъците в човешката плазма (11,0 % до 15,3 %), което е определено от равновесната диализа.

Биотрансформация

Метилналтрексон бромид се метаболизира в умерена степен при хора според количеството на метаболитите на метилналтрексон бромид, които се отделят с изпражненията. Превръщането в метил-6-налтрексол изомери и метилналтрексонсулфат изглежда е основният път на метаболизма. Всеки от изомерите на метил-6-налтрексол има донякъде по-малко действие като антагонист отколкото основното съединение и ниска експозиция в плазмата на приблизително 8 % от свързаните с лекарството вещества. Метилналтрексонсулфат е неактивен метаболит и присъства в плазмата на ниво приблизително 25 % от свързани с лекарството вещества. N-деметирането на метилналтрексон бромид до налтрексон не е значимо, като на него се падат 0,06 % от приложената доза.

Елиминиране

Метилналтрексон бромид се елиминира основно като непроменено активно вещество. Приблизително половината от дозата се екскретира в урината и по-малко във фекалиите. Терминалният диспозиционен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 8 часа.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на леката до умерено тежка чернодробна недостатъчност върху системната експозиция на метилналтрексон бромид е проучена при 8 лица за всяка степен, като клас А и В по Child-Pugh са сравнени със здрави лица. Резултатите не показват никакъв значим ефект на чернодробната недостатъчност върху AUC или C_{max} на метилналтрексон бромид. Не е проучван ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на метилналтрексон бромид.

Бъбречно увреждане

При едно проучване на доброволци с различни степени на бъбречно увреждане, получаващи еднократна доза от 0,30 mg/kg метилналтрексон бромид, бъбречната недостатъчност е имала изразен ефект върху бъбречната екскреция на метилналтрексон бромид. Бъбречният клирънс на метилналтрексон бромид се понижава с повишаване на сериозността на бъбречната недостатъчност. Тежката бъбречна недостатъчност понижава бъбречния клирънс на метилналтрексон бромид с 8 до 9 пъти. Това обаче води само до двукратно повишение на общата експозиция на метилналтрексон бромид (AUC). C_{max} не се променя значимо. Не са провеждани проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които се нуждаят се от диализа.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при деца (вж. точка 4.2).

Популация в старческа възраст

При едно проучване, сравняващо фармакокинетичните профили на еднократно и многократно интравенозно прилагане на метилналтрексон бромид в доза от 24 mg на здрави, млади (от 18 до 45 годишна възраст $n = 10$) и в старческа възраст (над 65 годишна възраст $n = 10$) лица, ефектът на възрастта върху експозицията на метилналтрексон бромид е бил малък. Средните стационарни C_{max} и AUC за лицата в старческа възраст са 545 ng/ml и 412 ng·h/ml, приблизително с 8,1 % и 20 %, съответно по-високи от тези за млади лица. Затова не се препоръчва промяна на дозата въз основа на възрастта.

Пол

Не се наблюдават значими различия по отношение на пола.

Тегло

Интегрираният анализ на фармакокинетичните данни от здрави лица показва, че експозицията на метилналтрексон бромид, адаптирана за mg/kg доза, нараства с повишаване на теглото. Средната експозиция на метилналтрексон бромид при 0,15 mg/kg за границите на теглото от 38 до 114 kg е 179 (обхват = 139-240) ng·h/ml. Тази експозиция за дозата 0,15 mg/kg може да се постигне с промяна на дозата, основана на границите на теглото, като се използва доза от 8 mg за телесното тегло от 38 до по-малко от 62 kg и доза от 12 mg за телесното тегло от 62 до 114 kg, което дава средна експозиция от 187 (обхват = 148-220) ng·h/ml. Освен това анализът показва, че дозата от 8 mg за теглото от 38 до по-малко от 62 kg и дозата от 12 mg за телесното тегло от 62 до 114 kg съответства на средни дози от съответно 0,16 (обхват = 0,21-0,13) mg/kg и 0,16 (обхват = 0,19-0,11) mg/kg въз основа на разпределението по телесно тегло на пациентите, участващи в проучвания 301 и 302.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. При някои неклинични проучвания при кучета са наблюдавани ефекти по отношение на сърцето (удължаване на потенциала за действие във влакна на Пуркиние или удължаване на QTc-интервала). Механизмът на този ефект обаче е неизвестен, йонният калиев канал в сърцето при хора (hERG) по всяка вероятност не участва.

Подкожните инжекции на Relistor в доза 150 mg/kg/ден понижават фертилитета при плъхове. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти над експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) не повлияват фертилитета или общото репродуктивно поведение.

Няма доказателства за тератогенност при плъхове или зайци. Подкожните инжекции на Relistor при 150/100 mg/kg/ден на плъхове водят до понижено тегло на поколенията. Дозите до 25 mg/kg/ден (18 пъти над експозицията [AUC] при хора при подкожна доза от 0,3 mg/kg) нямат ефект върху раждането или преживяемостта и растежа на поколенията.

Метилналтрексон бромид се екскретира чрез млякото на лактиращи плъхове.

Провеждани са проучвания при млади плъхове и кучета. След интравенозно инжектиране на метилналтрексон бромид, младите плъхове са станали по-чувствителни от възрастните по отношение на токсичността, свързана с метилналтрексон. При млади плъхове, при които е прилаган интравенозно метилналтрексон бромид в продължение на 13 седмици, нежеланите клинични признаци (случаи на гърчове и затруднено дишане) са се проявявали при дозировка (≥ 3 mg/kg/ден) и експозиция (5,4 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора при подкожно прилагана доза от 0,15 mg/kg), които са били по-ниски от тези, причинили подобна токсичност при възрастни плъхове (20 mg/kg/ден). Не са възниквали нежелани ефекти при млади плъхове при доза 1 mg/kg/ден или при възрастни плъхове при доза 5 mg/kg/ден (съответно 1,6 пъти и 7,8 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора при подкожно прилагана доза 0,15 mg/kg).

След интравенозно инжектиране на метилналтрексон бромид в продължение на 13 седмици подобна токсичност, свързана с метилналтрексон, е наблюдавана при млади и възрастни кучета. При възрастни и млади кучета с прилаган метилналтрексон бромид в доза 20 mg/kg/ден са наблюдавани клинични признаци, показателни за токсичност за ЦНС, както и удължаване на QTc интервала. Не са възниквали нежелани ефекти при млади или възрастни кучета при доза 5 mg/kg/ден (44 пъти над експозицията {AUC} при възрастни хора с подкожно прилагана доза 0,15 mg/kg).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриево-калциев едетат
Глицин хидрохлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,6 ml инжекционен разтвор.

Предварително напълнена спринцовка от прозрачно стъкло тип I с игла от неръждаема стомана, пластмасово бутало и твърд полипропиленов предпазител на иглата.

Опаковки с 4, 7, 8 и 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 юли 2008

Дата на последно подновяване: 27 май 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Kosztowska 21,
41-409 Mysłówice,
Полша

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадне, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (1 ФЛАКОН)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg/0,6 ml инжекционен разтвор
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид.
Един ml от разтвора съдържа 20 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции,
хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

1 флакон от 0,6 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (2 ФЛАКОНА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg/0,6 ml инжекционен разтвор
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид.
Един ml от разтвора съдържа 20 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 флакона от 0,6 ml с 2 стерилни спринцовки от 1 ml с прибираща се инжекционна игла и 4 тампона, напоени със спирт

2 флакона от 0,6 ml с 2 стерилни спринцовки от 1 ml с инжекционна игла с предпазител и 4 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/002 **прибираща се игла**

EU/1/08/463/012 **игла с предпазител**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (7 ФЛАКОНА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg/0,6 ml инжекционен разтвор
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид.
Един ml от разтвора съдържа 20 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции,
хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

7 флакона от 0,6 ml със 7 стерилни спринцовки от 1 ml с прибираща се инжекционна игла и 14
тампона, напоени със спирт
7 флакона от 0,6 ml със 7 стерилни спринцовки от 1 ml с инжекционна игла с предпазител и 14
тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/003 **прибираща се игла**

EU/1/08/463/013 **игла с предпазител**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 8 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 8 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 8 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 8 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 8 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

7 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 8 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 8 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 8 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции,
хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

8 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 8 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 8 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 8 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

10 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 8 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции,
хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 12 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

7 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 12 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции,
хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

8 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 12 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции,
хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

10 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/463/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RELISTOR 12 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ ЗА ПОКРИТИЕ НА БЛИСТЕРА С ГНЕЗДА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА
СПРИНЦОВКА)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Подкожно приложение (s.c.)

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

0,6 ml разтвор (12 mg метилналтрексон бромид)

Преди употреба прочетете листовката.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Relistor 8 mg инжекция
Метилналтрексон бромид
SC

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ ЗА ПОКРИТИЕ НА БЛИСТЕРА С ГНЕЗДА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 8 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Метилналтрексон бромид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Подкожно приложение (s.c.)

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

0,4 ml разтвор (8 mg метилналтрексон бромид)

Преди употреба прочетете листовката.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Relistor 12 mg инжекция
Метилналтрексон бромид
SC

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ ЗА МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ФЛАКОН)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relistor 12 mg/0,6 ml инжекционен разтвор
Метилналтрексон бромид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ (ФЛАКОН)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Relistor 12 mg/0,6 ml инжекционен разтвор
Метилналтрексон бромид
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,6 ml разтвор (12 mg метилналтрексон бромид)

6. ДРУГО

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Relistor 12 mg/0,6 ml инжекционен разтвор Метилналтрексон бромид (Methylnaltrexone bromide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Relistor и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Relistor
3. Как да използвате Relistor
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Relistor
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Relistor и за какво се използва

Relistor съдържа активно вещество, наречено метилналтрексон бромид, което действа като блокира нежеланите ефекти на опиоидните лекарства за болка, които засягат червата.

То лекува запек, причинен от лекарства за умерена до силна болка, наречени опиоиди (например морфин или кодеин). То се използва за пациенти, когато други лекарства за запек, наречени лаксативи, не са имали достатъчно добър ефект. Опиодите се предписват от Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви каже дали трябва да спрете, или да продължите да приемате Вашите обичайни лаксативи, когато започнете да използвате това лекарство.

Това лекарство се използва при възрастни (на 18 и повече години).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Relistor

Не използвайте Relistor

- Ако сте алергични към метилналтрексон бромид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако Вие или Вашият лекар знаете, че имате или сте имали обструкция на червата или червата Ви са в състояние, налагащо незабавна хирургична интервенция (което трябва да бъде диагностицирано от Вашия лекар).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Relistor.

- Ако имате тежки стомашни симптоми, които са продължителни или се влошават, незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като това може да са симптоми на образуването на отвор в стената на червата (чревна перфорация). Вижте точка 4.
- Ако имате болест на Крон или стомашно-чревни язви.
- Ако имате гадене, повръщане, тръпки, изпотяване, болка в корема и/или почувствате ускорен сърдечен ритъм скоро след прием на Relistor, говорете с Вашия лекар
- Ако имате тежко чернодробно или бъбречно заболяване.
- Ако развиете тежка или постоянна диария (често изхождане на воднисти изпражнения), преустановете лечението и незабавно се обадете на Вашия лекар.
- Важно е да бъдете близо до тоалетна с налична помощ, ако е необходимо, тъй като дефекацията може да настъпи в рамките на 30 минути след инжектирането на лекарството.
- Моля, говорете с Вашия лекар, ако получите продължителна коремна болка, гадене (повдигане) или повръщане, което е новопоявило се или се е влошило.
- Моля, говорете с Вашия лекар и ако имате колостомия, тръбичка в корема (перитонеален катетър), или страдате от дивертикулит или фекално задръстване, тъй като това лекарство трябва да се използва внимателно при тези обстоятелства.
- Ако получавате поддържащи грижи за заболяване в напреднал стадий, това лекарство ще бъде използвано само за ограничен период от време, който обикновено ще е по-кратък от 4 месеца.
- Това лекарство не следва да се използва за лечение на пациенти със запек, който не е свързан с употребата на опиоиди. Ако сте страдали от запек преди да се наложи да приемате опиоиди (за болка), моля говорете с Вашия лекар.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като потенциалните рискове и ползи не са известни.

Други лекарства и Relistor

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Вашият лекар може да Ви позволи да приемате други лекарства, включително и такива, употребявани за запек.

Бременност и кърмене

Не са известни ефектите на метилналтрексон бромид при бременни жени. Вашият лекар ще реши дали можете да използвате Relistor, ако сте бременна.

Жените, използващи това лекарство, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали метилналтрексон бромид преминава в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Замайването е честа нежелана реакция на това лекарство. Това може да има ефект върху способността Ви за шофиране и за работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Relistor

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Relistor

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за пациенти с хронична болка (с изключение на пациентите, получаващи поддържащи грижи за заболяване в напреднал стадий) е 12 mg метилналтрексон бромид (0,6 ml разтвор), прилаган като инжекция под кожата, според необходимостта, но поне 4 пъти седмично и до веднъж дневно (7 пъти седмично).

Препоръчителната доза за пациенти, получаващи поддържащи грижи за заболяване в напреднал стадий, е 8 mg метилналтрексон бромид (0,4 ml разтвор) за пациенти с тегло 38-61 kg или 12 mg (0,6 ml разтвор) за пациенти с тегло 62-114 kg. Дозата се дава на всеки 48 часа (на всеки два дни) като инжекция под кожата.

Вашият лекар ще определи дозата Ви.

Това лекарство се дава чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция) било то (1) в горната част на краката Ви (бедрата), (2) корема Ви (стомах), и (3) горната част на ръцете Ви (ако не си го инжектирате сами). (Вижте УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА Relistor в края на тази листовка.)

Може да получите дефекация в рамките на няколко минути до няколко часа след инжекцията; затова се препоръчва да имате наблизо до себе си тоалетна или подлога.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Relistor

Ако сте използвали повече от необходимата доза от това лекарство (било то чрез инжектиране на прекалено голямо количество еднократно или чрез използване на повече от една инжекция на 24 часа), можете да почувствате замаяване, когато се изправите, затова незабавно говорете с лекар или фармацевт. Винаги пазете външната картонена опаковка на лекарството със себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Relistor

Ако пропуснете да приемете дозата, говорете колкото е възможно по-скоро с Вашия лекар или фармацевт. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Relistor

Трябва да разговаряте с Вашия лекар или фармацевт, ако искате да спрете използването на това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщава се за образуване на отвор в стената на червата (стомашно-чревна перфорация) при пациенти, използващи Relistor. От наличните данни не може да се определи колко често се получава това. Ако получите стомашна болка, която или е тежка, или не отшумява, спрете приема на лекарството и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Следните нежелани реакции са много чести и може да засегнат повече от 1 на 10 човека. Ако получите някои от тези нежелани реакции, които или са тежки, или не отшумяват, трябва незабавно да се консултирате с Вашия лекар:

- Абдоминална болка (болка в стомаха)
- Гадене
- Диария (често изхождане на воднисти изпражнения)
- Флатуленция (изпускане на газове)

Другите нежелани реакции, които може да засегнат до 1 на 10 човека, са:

- Замайване (прималвяване)
- Подобни на опиоидна абстиненция симптоми (който и да е от следните симптоми: усещане за студ, треперене, хрема, изпотяване, настръхване, зачервяване, учестен пулс)
- Реакции на мястото на инжектиране (напр. смъдене, парене, болка, зачервяване, оток)
- Повръщане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Relistor

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и флакона след EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Използвайте това лекарство, само ако разтворът е бистър, безцветен до бледо жълт и не съдържа люспици или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Relistor

- Активното вещество е метилналтрексон бромид. Всеки флакон от 0,6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид. Един ml от разтвора съдържа 20 mg метилналтрексон бромид.
- Другите съставки са натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инъекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH).

Как изглежда Relistor и какво съдържа опаковката

Relistor е инжекционен разтвор. Той е бистър, безцветен до бледо жълт, и не съдържа никакви люспици или частици.

Всеки флакон съдържа 0,6 ml разтвор.

Предлагат се следните опаковки:

- Единичен флакон
- Опаковка, съдържаща 2 флакона, 2 спринцовки с прибираща се инжекционна игла и 4 тампона, напоени със спирт (т.е. 2 вътрешни картонени опаковки)
- Опаковка, съдържаща 7 флакона, 7 спринцовки с прибираща се инжекционна игла и 14 тампона, напоени със спирт (т.е. 7 вътрешни картонени опаковки)
- Опаковка, съдържаща 2 флакона, 2 спринцовки с инжекционна игла с предпазител и 4 тампона, напоени със спирт (т.е. 2 вътрешни картонени опаковки)
- Опаковка, съдържаща 7 флакона, 7 спринцовки с инжекционна игла с предпазител и 14 тампона, напоени със спирт (т.е. 7 вътрешни картонени опаковки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

-

СПИСЪК С ВЪПРОСИ ЗА ПАЦИЕНТА

Този раздел съдържа важни въпроси, на които ще трябва да отговорите преди да приложите Relistor и в хода на лечение с Relistor.

Ако Вашият отговор на който и да било от следващите въпроси в хода на лечението с лекарството е "Не", моля свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

1. Получавате ли лечение с опиоиди (например морфин или кодеин) за Вашето заболяване?
2. Минали ли са 48 часа или повече от последното Ви изхождане?
3. Запознати ли сте с техниката на самоинжектиране или обсъждали ли сте това с Вашия лекар (или медицинска сестра или фармацевт)?
4. Достатъчно ли сте подвижни, за да отидете до тоалетната, или имате ли помощник, който се грижи за Вас и може да Ви помогне?
5. Имате ли телефон за контакт с медицинската сестра или здравния център?

УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА RELISTOR

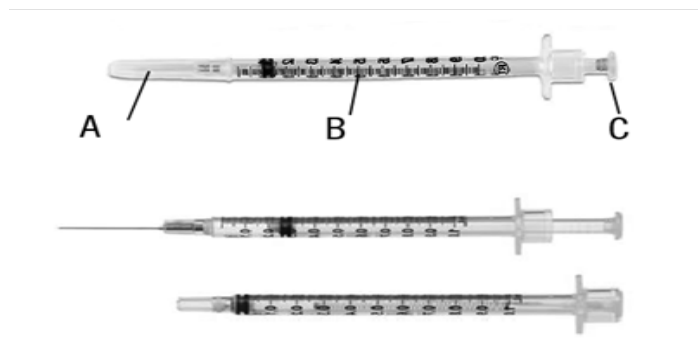
Въведение

Предлагат се следните опаковки:

- Опаковка без спринцовка - не е снабдена със спринцовка за инжектиране и тампони, напоени със спирт, те трябва да се осигурят отделно
- Опаковка, съдържаща спринцовка с прибираща се инжекционна игла и тампони, напоени със спирт
- Опаковка, съдържаща спринцовка с инжекционна игла с предпазител и тампони, напоени със спирт

Спринцовките с прибираща се инжекционна игла или защитена инжекционна игла са снабдени с предпазен механизъм, предназначен да Ви предпази от убождане с иглата след инжектиране.

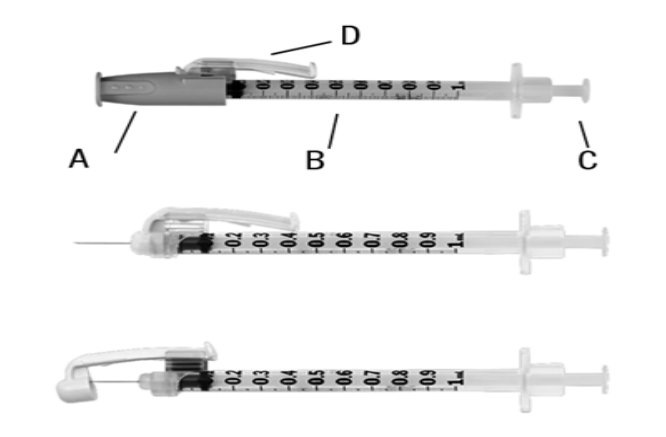
1. Спринцовка с прибираща се инжекционна игла



A – капачка на иглата, B – тяло на спринцовката, C – бутало

При спринцовка с прибираща се инжекционна игла, предпазният механизъм се активира автоматично след натискане на буталото докрай надолу, докато спринцовката се изпразни. Иглата автоматично ще се изтегли от кожата и ще бъде затворена. Щракване потвърждава, че инжектирането е извършено правилно.

2. Спринцовка с инжекционна игла с предпазител



А – капачка на иглата, В – тяло на спринцовката, С – бутало, D – предпазно рамо

В случай, когато спринцовка е с инжекционна игла с предпазител, след изваждане на иглата от кожата, предпазният механизъм трябва да се задейства ръчно чрез натискане на предпазното рамо докрай напред. Предпазното рамо е заключено и напълно изпънато, когато чуете щракване.

Указания

Следните указания обясняват как да се инжектира Relistor. Моля прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Ще бъдете обучени от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самостоятелно прилагане. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не се убедите, че разбирате как да поставите инжекцията. Лекарството не трябва да се смесва в същата спринцовка с друго лекарство.

Винаги проверявайте флакона, за да сте сигурни, че имате правилното лекарство, проверявайте датата, за да сте сигурни, че срокът на годност не е изтекъл.

Ако получите само флакона, Вашият лекар ще трябва да се увери, че имате подходяща спринцовка за инжектиране, включително игла и тампони, напоени със спирт. В този случай, като следните указания също трябва да бъдат спазвани, Вашият лекар ще Ви даде отделни подробни указания.

Поради това следните стъпки са главно за употребата на опаковките, съдържащи флакони и спринцовки с прибираща се инжекционна игла или с инжекционна игла с предпазител.

Стъпка 1: Приготвяне за инжекция

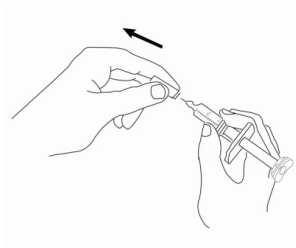
1. Изберете гладка, чиста и добре осветена работна повърхност, на която можете да сложите съдържанието на опаковката Relistor. Осигурете си достатъчно време за инжектиране.
2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
3. Подгответе средствата, от които ще се нуждаете за инжекцията си. Те включват флакона Relistor, една спринцовка за инжекции от 1 ml, 2 тампона, напоени със спирт и памучно топче или марля.
4. Уверете се, че разтворът във флакона е бистър и безцветен до бледожълт и не съдържа утайка или частици. Ако не е така, не използвайте разтвора. Свържете с Вашите фармацевт, медицинска сестра или лекар за помощ.

Стъпка 2: Приготвяне на спринцовката

1. Отстранете предпазната пластмасова капачка от флакона.



2. Избършете гумената запушалка на флакона с тампона, напоени със спирт и го поставете върху гладката работна повърхност. Не докосвайте повече гумената запушалка.
3. Вземете спринцовката от работната повърхност. Придържайте резервоара на спринцовката с една ръка и изтеглете предпазителя на иглата рязко. Поставете предпазителя обратно върху работната повърхност. НЕ докосвайте иглата и не допускате тя да се докосне до каквато и да е друга повърхност.



Ако използвате спринцовка с инжекционна игла с предпазител: Завъртете предпазното рамо, ако е необходимо, за да видите скалата.

4. Ще Ви е необходим въздух в спринцовката в количество, равно на дозата. За целта издърпайте внимателно буталото на спринцовката до делението за 0,4 ml за доза от 8 mg или съответно до тази за 0,6 ml за доза 12 mg или както сте били инструктирани, според дозата, предписана от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. .
5. Вкарайте иглата право надолу в центъра на запушалката на флакона. Не я вкарвайте под ъгъл, тъй като иглата може да се огъне или да се счупи. Дръжте флакона върху работната повърхност с другата си ръка, така че да не се плъзне. Ще почувствате леко съпротивление, докато иглата преминава през запушалката. Проверете дали се вижда върха на иглата вътре във флакона.

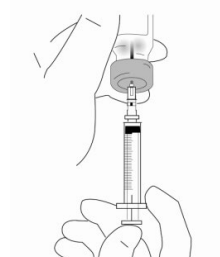


6. За да изтласкате въздуха от спринцовката, леко натиснете надолу буталото, за да инжектирате въздух във флакона.

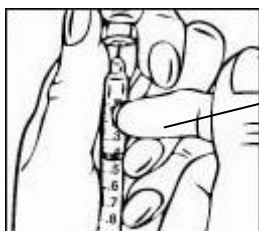


Ако използвате спринцовка с прибираща се инжекционна игла: НЕ НАТИСКАЙТЕ БУТАЛОТО НАДОЛУ ДОКРАЙ. Трябва да спрете да натискате буталото, щом почувствате съпротивление. Ако натиснете буталото докрай, ще чуete щракване. Това означава, че е активиран обезопасителният механизъм и иглата ще се прибере в спринцовката. Ако се случи това, изхвърлете продукта и започнете отново, като използвате друг флакон и друга спринцовка.

7. Докато иглата все още се намира във флакона, обърнете флакона обратно. Задръжте спринцовката на нивото на очите, така че да можете да виждате деленията за дозиране и се уверете, че върхът на иглата е в течността през цялото време. Бавно изтеглете буталото на спринцовката до делението за 0,4 ml за доза от 8 mg или съответно до 0,6 ml за доза от 12 mg или както сте били инструктирани, според дозата, предписана от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Може да видите малко течност или мехурчета във флакона, когато спринцовката е правилно напълнена. Това е нормално.



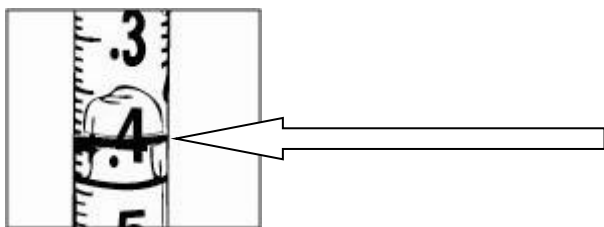
8. Докато иглата все още е вкарана в обърнатия обратно флакон, проверете за въздушни мехурчета в спринцовката. Леко почукайте спринцовката, за да могат въздушните мехурчета да се издигнат до върха на спринцовката; като продължавате да държите флакона и спринцовката. Бавно натиснете буталото нагоре докато се отстранят всички мехурчета. Ако изтласкате разтвор обратно във флакона, бавно изтеглете обратно буталото, за да изтеглите точното количество от разтвора обратно в спринцовката. Вследствие на обезопасяващия дизайн на спринцовката е възможно да остане малко въздушно мехурче, което да не може да се изгони. Няма нужда да се притеснявате от това, тъй като то няма да окаже влияние върху точността на дозата или да изложи на риск здравето Ви.



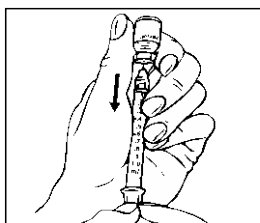
Почукайте обърнатата обратно спринцовка и отстранете всички въздушни мехурчета с буталото

9. Винаги се уверявайте, че в спринцовката има точната доза. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Уверете се, че в спринцовката е правилното ниво на дозата (напр. 0,4 ml, ако са Ви предписани 8 mg)

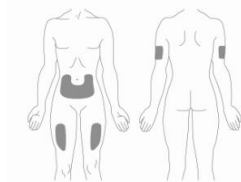


10. Отстранете спринцовката и иглата от флакона. Не докосвайте иглата и не допускайте тя да се докосва до каквато и да е повърхност. След като изтеглите лекарството в спринцовката, то трябва да се използва в рамките на 24 часа, тъй като светлината оказва влияние върху Relistor и лекарството може да не действа правилно, ако се остави в спринцовката за период, по-дълъг от 24 часа.

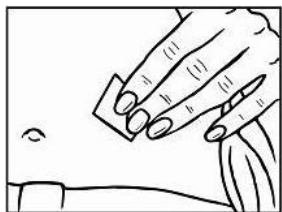


Стъпка 3: Избор и подготовка на мястото за инжекция

1. Трите области на тялото, препоръчвани за инжектиране на Relistor са: (1) горната част на краката Ви (бедрата), (2) Вашият корем (стомаха), и (3) горната част на мишниците Ви (само ако се инжектира от друг човек).



2. Препоръчва се да се прехвърляте на различно място всеки път, когато се прави инжекция. Избягвайте повторните инжекции точно на същото място, което е използвано преди. Не инжектирайте в области, където кожата е нежна, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте области с белези или стрии.
3. За да пригответе областта на кожата, където ще се инжектира Relistor, избършете инжекционното място с тампон, напоен със спирт. **НЕ ДОКОСВАЙТЕ ПОВТОРНО ТАЗИ ОБЛАСТ, ПРЕДИ ДА НАПРАВИТЕ ИНЖЕКЦИЯТА.** Оставете инжекционното място да изсъхне преди инжектирането.

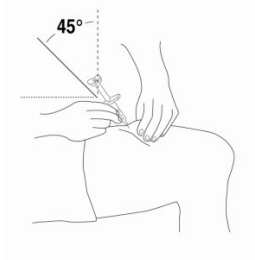


Стъпка 4: Инжектиране на Relistor

1. Като държите напълнената спринцовка с иглата, сочеща нагоре, проверете отново спринцовката за мехурчета. Ако има мехурчета, леко почукайте спринцовката с пръст

докато въздушните мехурчета се издигнат до върха на спринцовката. Бавно натиснете буталото нагоре, за да изгоните въздушните мехурчета от спринцовката.

2. Придържайте спринцовката с една ръка като молив. Използвайте другата ръка, за да захванете леко почистената област на кожата и я задръжте здраво.
3. Вкарайте изцяло иглата в кожата под лек ъгъл (45 градуса) с бързо, рязко движение.



4. След като иглата е вкарана, отпуснете кожата и бавно натиснете буталото надолу докрай, докато спринцовката се изпразни.
5. Издърпайте иглата от кожата:
 - Ако използвате стандартна спринцовка със стандартна игла: Когато спринцовката е празна, бързо издърпайте иглата от кожата, като внимавате да я държите под същия ъгъл, под който сте я вкарали.
 - Ако използвате спринцовка с прибираща се инжекционна игла: След като чуete леко щракване при инжектирането, това означава, че цялото количество е инжектирано. Иглата ще се оттегли автоматично от кожата и ще бъде покрита от капачката след инжектиране на лекарството.
 - Ако използвате спринцовка с игла с предпазен механизъм: Когато спринцовката е празна, бързо издърпайте иглата от кожата, като внимавате да я държите под същия ъгъл, под който сте я вкарали. Използвайте палеца или показалеца си, за да активирате предпазния механизъм, като натиснете предпазното рамо докрай напред. Предпазното рамо е заключено и напълно изпънато, когато чуete щракване и върхът на иглата е покрит.
6. Може да има леко кървене от инжекционното място. Можете да притиснете топче памук или марля върху мястото на инжектиране. Не разтривайте инжекционното място. Ако е необходимо, може да покриете мястото на инжектиране с пластир.



Стъпка 5: Изхвърляне на използваните средства

Спринцовката с капачка или спринцовката и иглата не трябва НИКОГА да се използват повторно. НИКОГА не поставяйте капачката на иглата обратно. Изхвърлете спринцовката с капачка или иглата и спринцовката в затварящ се, непробиваем контейнер според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Листовка: информация за потребителя

Relistor 8 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Relistor 12 g инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Метилналтрексон бромид (Methylnaltrexone bromide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Relistor и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Relistor
3. Как да използвате Relistor
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Relistor
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Relistor и за какво се използва

Relistor съдържа активно вещество, наречено метилналтрексон бромид, което действа като блокира нежеланите ефекти на опиоидните лекарства за болка, които засягат червата.

То лекува запек, причинен от лекарства за умерена до силна болка, наречени опиоиди (например морфин или кодеин). То се използва за пациенти, когато други лекарства за запек, наречени лаксативи, не са имали достатъчно добър ефект. Опиодите се предписват от Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви каже дали трябва да спрете, или да продължите да приемате Вашите обичайни лаксативи, когато започнете да използвате това лекарство.

Лекарството се използва при възрастни (на възраст 18 и повече години).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Relistor

Не използвайте Relistor

- Ако сте алергични към метилналтрексон бромид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако Вие или Вашият лекар знаете, че имате или сте имали обструкция на червата или червата Ви са в състояние, налагащо незабавна хирургична интервенция (което трябва да бъде диагностицирано от Вашия лекар).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате

- Ако имате тежки стомашни симптоми, които са продължителни или се влошават, незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като това може да са симптоми на образуването на отвор в стената на червата (чревна перфорация). Вижте точка 4.

- Ако имате болест на Крон или стомашно-чревни язви.
- Ако имате гадене, повръщане, тръпки, изпотяване, болка в корема и/или почувствате ускорен сърдечен ритъм скоро след прием на Relistor, говорете с Вашия лекар.
- Ако имате тежко чернодробно или бъбречно заболяване.
- Ако развиете тежка или постоянна диария (често изхождане на воднисти изпражнения), преустановете лечението и незабавно се обадете на Вашия лекар.
- Важно е да бъдете близо до тоалетна с налична помощ, ако е необходимо, тъй като дефекацията може да настъпи в рамките на 30 минути след инжектирането на лекарството.
- Моля, говорете с Вашия лекар, ако получите продължителна коремна болка, гадене (повдигане) или повръщане, което е новопоявило се или се е влошило.
- Моля, говорете с Вашия лекар и ако имате колостомия, тръбичка в корема (перитонеален катетър), или страдате от дивертикулит или фекално задръстване, тъй като това лекарство трябва да се използва внимателно при тези обстоятелства.
- Ако получавате поддържащи грижи за заболяване в напреднал стадий, това лекарство ще бъде използвано само за ограничен период от време, който обикновено ще е по-кратък от 4 месеца.
- Това лекарство не следва да се използва за лечение на пациенти със запек, който не е свързан с употребата на опиоиди. Ако сте страдали от запек преди да се наложи да приемате опиоиди (за болка), моля говорете с Вашия лекар.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като потенциалните рискове и ползи не са известни.

Други лекарства и Relistor

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Вашият лекар може да Ви позволи да приемате други лекарства, включително и такива, употребявани за запек.

Бременност и кърмене

Не са известни ефектите на метилналтрексон бромид при бременни жени. Вашият лекар ще реши дали можете да използвате Relistor, ако сте бременна.

Жените, използващи това лекарство, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали метилналтрексон бромид преминава в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Замайването е честа нежелана реакция на това лекарство. Това може да има ефект върху способността Ви за шофиране и за работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Relistor

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Relistor

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за пациенти с хронична болка (с изключение на пациентите, получаващи поддържащи грижи за заболяване в напреднал стадий) е 12 mg метилналтрексон бромид (0,6 ml разтвор), прилаган като инжекция под кожата, според необходимостта, но поне 4 пъти седмично и до веднъж дневно (7 пъти седмично).

Предварително напълнената спринцовка 8 mg ще се използва за лечение на тези пациенти, само ако дозата трябва да бъде намалена поради друг медицински проблем.

Препоръчителната доза за пациенти, получаващи поддържащи грижи за заболяване в напреднал стадий, е 8 mg метилналтрексон бромид (0,4 ml разтвор) за пациенти с тегло 38-61 kg или 12 mg (0,6 ml разтвор) за пациенти с тегло 62-114 kg. Дозата се дава на всеки 48 часа (на всеки два дни) като инжекция под кожата.

Вашият лекар ще определи дозата Ви.

Ако тежите по-малко от 38 kg или повече от 114 kg, трябва да използвате флакони Relistor, тъй като правилната доза не може да се достави точно с тези предварително напълнени спринцовки.

Това лекарство се дава чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция) било то (1) в горната част на краката Ви (бедрата), (2) корема Ви (стомах), и (3) горната част на ръцете Ви (ако не си го инжектирате сами). (Вижте УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА Relistor в края на тази листовка.)

Може да получите дефекация в рамките на няколко минути до няколко часа след инжекцията; затова се препоръчва да имате наблизо до себе си тоалетна или подлога.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Relistor

Ако сте използвали повече от необходимата доза от това лекарство (било то чрез инжектиране на прекалено голямо количество еднократно или чрез използване на повече от една инжекция на 24 часа), можете да почувствате замаяване, когато се изправите, затова незабавно говорете с лекар или фармацевт. Винаги пазете външната картонена опаковка на лекарството със себе си, дори ако е празна.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Relistor

Ако пропуснете да приемете дозата, говорете колкото е възможно по-скоро с Вашия лекар или фармацевт. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Relistor

Трябва да разговаряте с Вашия лекар или фармацевт, ако искате да спрете използването на това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщава се за образуване на отвор в стената на червата (стомашно-чревна перфорация) при пациенти, използващи Relistor. От наличните данни не може да се определи колко често се получава това. Ако получите стомашна болка, която или е тежка, или не отшумява, спрете приема на лекарството и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Следните нежелани реакции са много чести и може да засегнат повече от 1 на 10 човека. Ако получите някои от тези нежелани реакции, които или са тежки, или не отшумяват, трябва незабавно да се консултирате с Вашия лекар:

- Абдоминална болка (болка в стомаха)
- Гадене
- Диария (често изхождане на воднисти изпражнения)
- Флатуленция (изпускане на газове)

Другите нежелани реакции, , които може да засегнат до 1 на 10 човека, са:

- Замайване (примаяване)
- Подобни на опиоидна абстиненция симптоми (който и да е от следните симптоми: усещане за студ, треперене, хрема, изпотяване, настръхване, зачервяване, учестен пулс)
- Реакции на мястото на инжектиране (напр. смъдене, парене, болка, зачервяване, оток)
- Повръщане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Relistor

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху етикетът на картонената опаковка, капака на блистера с гнезда и спринцовката след EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Използвайте това лекарство, само ако разтворът е бистър, безцветен до бледо жълт и не съдържа люспици или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате . Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Relistor

- Активното вещество е метилналтрексон бромид. Всяка спринцовка от 0,4 ml съдържа 8 mg метилналтрексон бромид. Всяка спринцовка от 0.6 ml съдържа 12 mg метилналтрексон бромид. Един ml от разтвора съдържа 20 mg метилналтрексон бромид.
- Другите съставки са натриев хлорид, натриево-калциев едетат, глицин хидрохлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH).

Как изглежда Relistor и какво съдържа опаковката

Relistor е инжекционен разтвор. Той е бистър, безцветен до бледо жълт, и не съдържа никакви люспици или частици.

Предлагат се следните опаковки:

Опаковка, съдържаща 4, 7, 8 или 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

СПИСЪК С ВЪПРОСИ ЗА ПАЦИЕНТА

Този раздел съдържа важни въпроси, на които ще трябва да отговорите преди да приложите Relistor и в хода на лечение с Relistor.

Ако Вашият отговор на който и да било от следващите въпроси в хода на лечението с лекарството е "Не", моля свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

1. Получавате ли лечение с опиоиди (например морфин или кодеин) за Вашето заболяване?

2. Минали ли са 48 часа или повече от последното Ви изхождане?
3. Запознати ли сте с техниката на самоинжектиране или обсъждали ли сте това с Вашия лекар (или медицинска сестра или фармацевт)?
4. Достатъчно ли сте подвижни, за да отидете до тоалетната, или имате ли помощник, който се грижи за Вас и може да Ви помогне?
5. Имате ли телефон за контакт с медицинската сестра или здравния център?

УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА RELISTOR

Тази точка е разделена на следните подточки:

Въведение

Стъпка 1: Подготовка за инжекция

Стъпка 2: Избор и подготовка на мястото за инжекция

Стъпка 3: Инжектиране на Relistor с предварително напълнена спринцовка

Стъпка 4: Изхвърляне на използваните средства

Въведение

В следващите указания се обяснява как да подготвите и да приложите инжекция с Relistor, когато използвате предварително напълнена спринцовка. Моля прочетете и ги следвайте стъпка по стъпка. Ще бъдете обучени от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт на техниката на самостоятелно инжектиране. Не се опитвайте да поставяте да поставяте инжекция, докато не се убедите, че разбирате как да подготвите и да поставите да поставите инжекцията.

Важни забележки:

- **Не използвайте Relistor предварително напълнена спринцовка повече от един път, дори ако в спринцовката има лекарство.**
- **Изхвърляйте предварително напълнената спринцовка Relistor след употреба като спазвате правилата за безопасна работа (Стъпка 4).**
- **За да избегнете наранявания от убождане с иглата, не поставяйте обратно капачките на използваните игли.**

Съберете средствата, от които ще се нуждаете за инжекцията си:

1. Relistor предварително напълнена спринцовка
2. Тампон, напоен със спирт
3. Памук или марля
4. Лепенка

Стъпка 1: Подготовка за инжекция

1. Изберете гладка, чиста и добре осветена работна повърхност, на която можете да сложите съдържанието на опаковката Relistor. Осигурете си достатъчно време за инжектиране.
2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.



3. Погледнете предварително напълнената спринцовка. Уверете се, че дозата, предписана от Вашия лекар, съответства на етикета на предварително напълнената спринцовка.

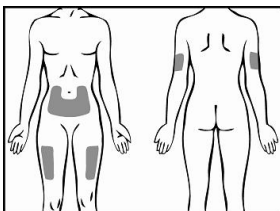


4. Уверете се, че течността в предварително напълнената спринцовка е прозрачна и безцветна до бледожълта и не съдържа частици. Ако не е така, не използвайте предварително напълнената спринцовка и се свържете с Вашите медицинска сестра, лекар или фармацевт.
5. Придържайте здраво резервоара на предварително напълнената спринцовка и изтеглете рязко капачката на иглата.
Не докосвайте иглата и не допускате тя да се докосне до каквато и да е повърхност.



Стъпка 2: Избор и подготовка на мястото за инжекция

1. Трите области на тялото, препоръчвани за инжектиране на Relistor са: (1) горната част на краката Ви (бедрата), (2) Вашият корем (стомаха), и (3) горната част на мишниците Ви (само ако се инжектира от друг човек).



2. Препоръчва се да се прехвърляте на различно място всеки път, когато се прави инжекция. Избягвайте повторните инжекции точно на същото място, което е използвано преди. Не инжектирайте в области, където кожата е нежна, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте области с белези или стрии.
3. Почистете инжекционното място с тампон, напоен със спирт и го оставете да изсъхне. Не докосвайте повторно тази област, преди да направите инжекцията.



Стпка 3: Инжектиране на Relistor с предварително напълнена спринцовка

1. Придържайте спринцовката с една ръка като молив. Използвайте другата ръка, за да захванете леко почистената област на кожата и я задръжте здраво.



2. Вкарайте изцяло иглата в кожата под лек ъгъл (45 градуса) с бързо, рязко движение.



3. След като иглата е вкарана, отпуснете кожата и бавно натиснете буталото надолу докрай, докато предварително напълнената спринцовка се изпразни.



4. Бързо изтеглете иглата от кожата, като внимавате да запазите същия ъгъл както при вкарването. Махнете палеца си от буталото, за да дадете възможност на предпазителя да покрие иглата. Може да има леко кървене от инжекционното място.



5. Можете да притиснете топче памук или марля върху мястото на инжектиране. Не разтривайте инжекционното място. Ако е необходимо, може да покриете мястото на инжектиране с пластир.



Стъпка 4: Изхвърляне на използваните средства

Предварително напълнената спринцовка не трябва **НИКОГА** да се използва повторно. **НИКОГА** не поставяйте капачката на иглата обратно. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Поставете предварително напълнената спринцовка в затварящ се, непробиваем контейнер. Можете да използвате контейнер за остри предмети (например жълт контейнер за биологично опасни отпадъци). Попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за правилния начин да изхвърлите контейнера. Възможно е да има местни закони за това как да се изхвърлят използвани игли и спринцовки.