

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg/0,6 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 0,6 ml-es injekciós üveg 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

Egy milliliter oldat 20 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen, illetve halványsárga oldat, látható részecskéktől gyakorlatilag mentes.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Relistor az opiátok által okozott székrekedés kezelésére javallott, ha a hashajtókkal történt kezelésre adott válaszreakció nem volt elegendő a 18 éves vagy idősebb felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Opiátok által kiváltott székrekedés olyan felnőtt betegeknél, akiknél krónikus fájdalom tapasztalható (kivéve az ekőrehaladott betegségben szenvedő, palliatív kezelést kapó betegeket)

A metilnaltrexon-bromid ajánlott dózisa 12 mg (0,6 ml oldat), subcutan, szükség szerint, hetente legalább 4 adagban adva, naponta legfeljebb egyszer alkalmazva (heti 7 adag).

Amikor elkezdik a Relistor-ral történő kezelést, ezeknél a betegeknél abba kell hagyni a szokásos hashajtókkal történő kezelést (lásd 5.1 pont).

Opiátok által kiváltott székrekedés, előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél (palliatív kezelést kapó betegek)

A metilnaltrexon-bromid ajánlott dózisa 8 mg (0,4 ml oldat) (38-61 kg testtömegű betegek esetén), vagy 12 mg (0,6 ml oldat) (62-114 kg testtömegű betegek esetén).

A szokásos adagolási rend egyetlen adag, minden második nap. A klinikai szükségletnek megfelelően az adagolás nagyobb időközönként is történhet.

A betegek 24 órás időközzel két egymást követő dózist csak abban az esetben kaphatnak, ha az előző napi dózisa nem alakult ki terápiás válasz (nem volt székletürítés).

Azoknak a betegeknél, akiknek a testtömege kívül esik a megadott tartományokon, 0,15 mg/kg dózist kell alkalmazni. Ezeknél a betegeknél az injekció térfogatát az alábbiak szerint kell kiszámolni:

Dózis (ml) = a beteg testtömege (kg) × 0,0075

Palliatív kezelésben részesülő betegeknél a Relistor kiegészítője a szokásos hashajtókkal történő kezelésnek (lásd 5.1 pont).

Speciális populációk

Idős populáció

Az életkor alapján nem javasolt dózismódosítás (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance kevesebb mint 30 ml/perc), 62-114 kg-os betegeknél a metilnaltrexon-bromid adagját 12 mg-ról 8 mg-ra (0,4 ml oldat) kell csökkenteni. Azoknál a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiknek a testtömege kívül esik a 62-114 kg-os testtömeg tartományon (lásd 5.2 pont), a mg/ttkg dózist 50%-kal kell csökkenteni. Ezeknél a betegeknél a Relistor injekciós üveget kell alkalmazni, nem pedig az előretöltött fecskendőket. Nem állnak rendelkezésre adatok végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált betegek esetén, és a metilnaltrexon-bromid adása ezeknek a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Enyhe, illetve közepes súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádiumú) betegek esetén, és a metilnaltrexon-bromid adása ezeknek a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A metilnaltrexon-bromid biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Relistor szubkután injekció formájában kerül alkalmazásra.

Ajánlatos az injekció beadási helyeit változtatni. Nem javasolt az injekciót olyan helyekre adni, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy indurált. Azok a területek, ahol hegek vagy striák vannak, kerülendők.

A Relistor injekció beadására ajánlott három testtáj a comb, a has és a felkar.

A Relistor étkezésre való tekintet nélkül beadható.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A metilnaltrexon-bromid alkalmazása az ismert vagy gyanított mechanikus bélelzáródásban szenvedő betegeknél, a recidív bélelzáródás fokozott kockázatával rendelkező betegeknél vagy az akut hasi kórképben szenvedő betegeknél a gastrointestinalis perforatio veszélye miatt ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyosság és rosszabbodó tünetek

Figyelmeztesse a beteget, hogy azonnal jelentse a súlyos, hosszantartó és/vagy rosszabbodó tüneteket.

Ha a kezelés alatt súlyos vagy tartós hasmenés alakul ki, a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne folytassák a metilnaltrexon-bromid-kezelést és forduljanak kezelőorvosukhoz.

Az opiátok alkalmazásával össze nem függő székrekedés

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát opiátok által okozott székrekedéses betegek körében tanulmányozták. Ezért a Relistor nem használható olyan betegek kezelésére, akiknél a székrekedés nem opiátok alkalmazásával függ össze.

A bélmozgások gyors jelentkezése

A klinikai vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a metilnaltrexon-bromid székletürítést kiváltó hatása gyorsan (átlagosan 30-60 percen belül) jelentkezik.

Kezelés időtartama

Opiátok által kiváltott székrekedés az előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknel
A metilnaltrexon-bromiddal történő kezelést még nem vizsgálták az előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknel 4 hónapnál hosszabb ideig tartó klinikai vizsgálatok keretében, ezért csak korlátozott ideig szabad alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Máj- és veseelégtelenség

A metilnaltrexon-bromid nem alkalmazható súlyos májkárosodásban, illetve dialízist igénylő végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis (GI) állapotok és GI-perforáció

A metilnaltrexon-bromidot körültekintéssel alkalmazza a gastrointestinalis tractus ismert vagy gyanított károsodása esetén.

A metilnaltrexon-bromidot nem vizsgálták colostomát vagy peritoneális katétert viselő, aktív diverticulitisben vagy székletimpactatióban szenvedő betegeknel. Ezért a Relistor-t ilyen betegeknel csak óvatosan szabad alkalmazni.

A forgalomba hozatalt követő időszakban gastrointestinalis perforáció eseteit jelentették metilnaltrexon-bromid alkalmazását követően olyan betegeknel, akiknel olyan állapot állt fenn, ami a gyomor-bélfal strukturális integritásának lokális vagy diffúz csökkenésével járhat (pl. peptikus fekélyek, pseudo-obstuctio (Ogilvie szindróma), diverticulosis, infiltráló gastrointestinalis malignitások, peritoneális metasztázisok). Az ilyen betegségekben vagy más, a tápcsatorna falának strukturális integritásának esetleges károsodását előidéző betegségekben (pl. Crohn-betegség) szenvedő betegeknel a metilnaltrexon-bromid alkalmazása esetén az előny-kockázat profil átfogó elemzése szükséges. A betegeknel monitorozni kell a súlyos, tartós vagy súlyosbodó hasi fájdalmat, és amennyiben ezek a tünetek fellépnek, akkor a metilnaltrexon-bromid kezelést abba kell hagyni.

Opiátmegvonás

Metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegeknel az opiátmegvonás tüneteinek megfelelő tünetek, köztük hyperhidrosis, hidegrázás, hányás, hasi fájdalom, szívdobogásérzés és kipirulás fordultak elő. A vér-agy gát károsodása esetén fokozott az opiátmegvonási tünetek előfordulásának és/vagy a csökkent analgéziának a kockázata. Az ilyen betegeknel a metilnaltrexon-bromid felírásakor ezt figyelembe kell venni.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A metilnaltrexon-bromid nem befolyásolja a citokróm P450 (CYP) izoenzimek által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját. A metilnaltrexon-bromidot a CYP izoenzimek minimális mértékben metabolizálják. *In vitro* metabolizmus vizsgálatok szerint a metilnaltrexon-bromid nem gátolja a CYP1A2, a CYP2E1, a CYP2B6, a CYP2A6, a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 enzim aktivitását, miközben egy modell CYP2D6 szubsztrát metabolizmusának gyenge inhibitora. Egy egészséges felnőtt férfi résztvevőkkel végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban a metilnaltrexon-bromid 0,3 mg/kg szubkután dózisa nem befolyásolta jelentősen a CYP2D6 szubsztrát dextrometorfán metabolizmusát.

A metilnaltrexon-bromid és egy OCT-inhibitor közötti organikus kation transzporter (OCT)-függő gyógyszerkölsönhatás lehetőségét 18 egészséges személynel vizsgálták úgy, hogy összehasonlították az egyszeri metilnaltrexon-bromid és 400 mg cimetidin ismételt adása előtti és utáni farmakokinetikai profilját. A metilnaltrexon-bromid renalis clearance-e az ismételt cimetidin dózisok alkalmazását követően csökkent (31 l/h-ról 18 l/h-ra). Azonban ez a teljes clearance csak kismértékű csökkenéséhez

vezetett (107 l/h-ról 95 l/h-ra). Következésképpen, a metilnaltrexon-bromid ismételt dózisu cimetidin adagolás előtti és utáni AUC-, továbbá C_{max}-értékében nem figyeltek meg jelentősebb változást.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a metilnaltrexon-bromid tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A metilnaltrexon-bromidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a metilnaltrexon-bromid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben a metilnaltrexon-bromid kiválasztódott a tejbe. A szoptatás folytatásáról/abbaahagyásáról, illetve a metilnaltrexon-bromid-kezelés folytatásáról/abbaahagyásáról meghozott döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás csecsemőre, valamint a metilnaltrexon-bromid-kezelés anyára gyakorolt előnyeit.

Termékenység

A subcutan injekció formájában alkalmazott napi 150 mg/kg Relistor patkányoknál csökkentette a termékenységet. A legfeljebb napi 25 mg/kg adagok (ami 18-szorosa az embereknél a 0,3 mg/kg subcutan adag melletti expozíciónak [AUC]), nem voltak hatással a termékenységre vagy az általános szaporodási teljesítményre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A metilnaltrexon-bromid kisebb hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Szédülés előfordulhat, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A placebo-kontrollos vizsgálatok összes fázisában metilnaltrexon-bromid expozíciónak kitett összes betegnél a leggyakoribb mellékhatások közé a hasfájás, az émelygés, hasmenés és a flatulencia tartozott. Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak.

Mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások az alábbi gyakorisági kategóriák szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés

Gyakori: opiátmegvonáshoz hasonló tünetek (mint például a hidegrázás, remegés, orrfolyás, piloerectio, hõhullám, szívdobogásérzés, fokozott verejtékezés, hányás, hasfájás)

Emésztõrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: gastrointestinalis perforáció (lásd 4.4 pont)

Gyakori: hányás

Nagyon gyakori: hasi fájdalom, émelygés, hasmenés, flatulencia

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: A beadás helyén jelentkező reakciók (pl. csípő érzés, égő érzés, fájdalom, bőrpír, ödéma)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban orthostaticus hypotoniát észleltek egy 0,64 mg/kg-os dózis bólusban történő, intravénás alkalmazásakor.

Túladagolás esetén figyelni kell az orthostaticus hypotonia jeleit és tüneteit, és azt az orvosnak jelenteni kell. Szükség esetén kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hashajtók, perifériás ópiátreceptor antagonisták, ATC kód: A06AH01

Hatásmechanizmus

A metilnaltrexon-bromid a mű-receptorhoz kötődő, szelektív ópiát-antagonista. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a metilnaltrexon-bromid mű-típusú ópiátreceptor-antagonista (gátló konstans $K_i = 28$ nM), amelynek affinitása a kappa-típusú ópiátreceptorokhoz nyolcszor kisebb ($K_i = 230$ nM), és a delta-ópiátreceptorokhoz való affinitása sokkal alacsonyabb.

Kvaterner aminként a metilnaltrexon-bromid vér-agy gáton való átjutási képessége korlátozott. Ez teszi lehetővé, hogy a metilnaltrexon-bromid perifériásan ható mű-ópiátreceptor-antagonistaként fejtsen ki hatását a szövetekben, például a tápcsatornában, anélkül, hogy befolyásolná az ópioid-mediálta központi idegrendszeri fájdalomcsillapító hatást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Opiátok által kiváltott székrekedés olyan felnőtt betegeknél, akiknél krónikus, nem tumoros fájdalom tapasztalható

A krónikus, nem tumoros fájdalomtól szenvedő betegeknél az opiátok által okozott székrekedés kezelése során alkalmazott metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (3356-os vizsgálat) mutatták ki. Ebben a vizsgálatban a betegek medián életkora 49 év volt (23 és 83 közötti tartomány); 60%-uk volt nő. A betegek többségének elsődleges diagnózisa a hátfájás volt.

A 3356-os vizsgálat során a napi egyszeri 12 mg metilnaltrexon-bromid és másnapenkénti 12 mg metilnaltrexon-bromid alkalmazásával történt 4 hetes kezelési sémákat hasonlították össze placebóval. A 4 hetes, kettős vak időszakot 8 hetes, nyílt elrendezésű időszak követte, amely során metilnaltrexon-bromidot alkalmaztak szükség szerint, de nem gyakrabban, mint naponta egyszer. Összesen 460 beteget kezeltek a kettős vak időszakban (napi egyszeri 12 mg metilnaltrexon-bromid, $n = 150$, 2 naponkénti 12 mg metilnaltrexon-bromid, $n = 148$, placebo, $n = 162$). A betegek kórelőzményében krónikus, nem ráktól eredetű fájdalom szerepelt, ugyanakkor legalább napi 50 mg, orálisan alkalmazott morfiúmmal egyenértékű opiátokat kaptak, stabil dózisokban. A betegeknél

opiátok által okozott székrekedés jelentkezett (< 3 mentő gyógyszer alkalmazása nélküli székletürítés hetente, a szűrési időszakban). A betegeknek meg kellett szakítaniuk minden korábbi, hashajtókkal történő kezelést.

Az első elsődleges összetett végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél sürgősségi gyógyszer alkalmazása nélkül történt bélmozgás (rescue free bowel movements (RFBM)) az első dózis alkalmazását követő 4 órán belül, a második pedig a kettős vak fázis alatt 4 órán belül bármilyen RFBM-et eredményező aktív injekciók százaléka. Az RFBM definíciója olyan székletürítés volt, ami az előző 24 órában történő hashajtó alkalmazás nélkül jelentkezett.

Azon betegek aránya, akiknél az első dózis alkalmazását követő 4 órán belül RFBM jelentkezett, 34,2% volt a kombinált metilnaltrexon-bromidot kapó csoportoknál, szemben a placebót kapó csoportnál észlelt 9,9%-kal ($p < 0,001$). A 4 órán belül bármilyen RFBM-et eredményező metilnaltrexon-bromid átlagos százalékaránya 28,9%, illetve 30,2% volt a napi egyszeri, illetve kétnaponkénti dózist kapó csoportoknál, szemben a 9,4%-kal, illetve 9,3%-kal, a megfelelő placebosémát kapó csoportok esetében ($p < 0,001$).

A 4 hetes kettős vak időszakban a hetenkénti RFBM-ekben a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változás fontos másodlagos végpontja 3,1 volt a napi egyszeri alkalommal 12 mg metilnaltrexon-bromidot kapó kezelési csoportnál, 2,1 a másnaponta 12 mg metilnaltrexon bromidot kapó kezelési csoportnál, ugyanakkor 1,5 a placebót kapó kezelési csoportnál. A naponta egyszer alkalmazott 12 mg metilnaltrexon-bromid és a placebo közötti hetenkénti 1,6 RFBM különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) és klinikailag jelentős.

Másik másodlagos végpontként értékelték a heti ≥ 3 RFBM-et produkáló betegek arányát a 4 hetes kettős vak fázis alatt. Ez a betegek 59%-ánál volt elérhető abban a csoportban, amely napi 12 mg metilnaltrexont ($p < 0,001$ vs. placebo) kapott, azok 61%-ánál, akik kétnaponta kapták ($p < 0,001$ vs. placebo), illetve a placebóval kezelt betegek 38%-ánál. Kiegészítő elemzéssel értékelték ki azon betegek százalékát, akik a 4 kezelési hétből legalább három héten értek el hetente ≥ 3 teljes RFBM-et, és akiknél ≥ 1 volt a hetenkénti teljes RFBM-ek számának a növekedése. Ezt a betegek 28,7%-a érte el a napi 12 mg metilnaltrexont kapó csoportban ($p < 0,001$ vs. placebo), 14,9%-a azoknak, akik azt kétnaponta kapták ($p < 0,012$ vs. placebo), illetve a placebóval kezelt betegek 6,2%-a.

Nem volt bizonyíték a nemek közti különböző hatásra, ami a biztonságosságot vagy hatásosságot illeti. A rasszra gyakorolt hatás nem volt elemezhető, mert a vizsgálati populáció túlnyomóan fehér bőrű volt (90%). A napi medián opiátdózis nem változott jelentősen a kiinduláshoz képest, sem a metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegeknél, sem a placebóval kezelt betegeknél.

Klinikailag nem volt jelentős eltérés a kiinduláshoz képest, ami a fájdalommal kapcsolatos pontszámokat illeti, sem a metilnaltrexon-bromiddal, sem a placebóval kezelt betegek esetében.

Az opiátok által okozott székrekedés kezelésére használt metilnaltrexon-bromid 48 héten túli alkalmazását a klinikai vizsgálatok során nem értékelték.

Opiátok által okozott székrekedés, előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát opiátok által előidézett székrekedésben szenvedő, palliatív kezelésben részesülő betegeknél két randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mutatták ki. Ezekben a vizsgálatokban a résztvevők medián életkora 68 év (életkor: 21-100 év), a nőbetegek aránya 51 % volt. A betegek mindkét vizsgálatban előrehaladott, terminális betegségben szenvedtek, rövid várható élettartammal, és többségük primer diagnózisa gyógyíthatatlan rák volt. A további primer diagnózisok közé tartozott a végstádiumú COPD/emphysema, szív- és érrendszeri betegség/szívelégtelenség, Alzheimer-kór/demencia, HIV/AIDS vagy más, előrehaladott betegségek. A szűrési fázis előtt a betegeknek opiát-típusú hatóanyagok által kiváltott székrekedésük volt, melyet a következők szerint definiáltak: 3-nál kevesebb székletürítés az előző héten, vagy legalább 2 napja nem volt székletürítés.

A 301-es kettős-vak vizsgálat a metilnaltrexon-bromid egyszeri szubkután 0,15 mg/kg, illetve 0,3 mg/kg dózisát hasonlította össze placebóval. A kettős-vak elrendezésben beadott dózist egy nyílt elrendezésű 4 hetes adagolási időszak követte, amelyben a metilnaltrexon-bromidot szükség szerint

lehetett használni, 24 órás időszakonként legfeljebb 1 adagban. A betegek mindkét vizsgálati időszak alatt folytatták szokásos hashajtó kezelésüket. Összesen 154 beteget (metilnaltrexon-bromid 0,15 mg/kg, n=47; metilnaltrexon-bromid 0,3 mg/kg, n=55; placebo, n=52) kezelték a kettős-vak időszakban. A primer végpont azon betegek aránya volt, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer kettős-vak elrendezésben beadott dózisát követő 4 órán belül. A placebóval kezelt betegekhez képest a metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében szignifikánsan nagyobb arányban történt székletürítés a kettős-vak elrendezésben beadott dózist követő 4 órán belül (placebo 14 %, a 0,15 mg/kg-ot kapók 62 %-a, míg a 0,3-mg/kg-ot kapók 58 %-a), $p < 0,0001$ mindkét dózis esetén, a placebóval szemben.

A 302-es vizsgálat kettős-vak elrendezésben hasonlította össze a metilnaltrexon-bromid 2 héten át minden második napon adott szubkután dózisait a placebóval. Az első héten (az 1., 3., 5., 7. napon) a betegek 0,15 mg/kg metilnaltrexon-bromidot vagy placebót kaptak. A második héten a dózist 0,30 mg/kg-ra lehetett növelni, ha a betegnek a 8. napig 2 vagy kevesebb erőltetés nélküli székletürítése volt. A tolerálhatóság függvényében egy adott beteg dózisát bármikor lehetett csökkenteni. 133 beteg (62 metilnaltrexon-bromidot, 71 placebót kapott) adatait elemezték. Két primer végpont volt: azon betegek aránya, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer első dózisának beadása utáni 4 órán belül, valamint azon betegek aránya, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer első 4 dózisa közül legalább 2 beadását követő 4 órán belül. A metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében az első dózist követő 4 órán belül nagyobb (48 %) volt a székletürítési arány, mint a placebóval kezelt betegek esetén (16 %); $p < 0,0001$ (1. ábra). A metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében az első 4 dózis közül legalább 2 beadását követő 4 órán belüli székletürítési arány szintén szignifikánsan nagyobb volt (52 %), mint a placebo-csoport betegeinél (9 %); $p < 0,0001$. A széklet konzisztenciája nem javult jelentősen azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor lágy volt a széklete.

A két vizsgálat egyikében sem volt bizonyíték arra, hogy az életkor vagy a nem befolyásolta volna a biztonságosságot vagy a hatásosságot. A rasszra gyakorolt hatást nem lehetett elemezni, mert a vizsgálati populáció túlnyomórészt (88 %-ban) kaukázusi volt.

A hatás tartósságát a 302-es vizsgálatban igazolták, amelyben a székletürítési válaszarány az 1. dózistól a 7. dózsig a 2 hetes kettős-vak időszakban állandó volt.

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát nyílt elrendezésű kezeléssel a 301-es vizsgálat 2. napjától a 4. hét végéig, továbbá két nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban (301EXT és 302EXT) is igazolták, amelyekben a metilnaltrexon-bromidot szükség szerint legfeljebb 4 hónapig terjedő időszakban adták (csak 8 betegnél). Összesen 136 (301. vizsgálat), 21 (301EXT), illetve 82 (302EXT) beteg kapott legalább egy dózist nyílt elrendezésben. A Relistor-t 3,2 naponként adagolták (medián adagolási intervallum, szélső értékek: 1-39 nap).

Azoknál a betegeknél, akik folytatták a kezelést, a székletürítési válaszarány a kiterjesztéses vizsgálat alatt mindvégig fennmaradt.

Ezekben a vizsgálatokban a metilnaltrexonnal kezelt betegek körében nem volt jelentős összefüggés a kiindulási ópiát dózis és a székletürítési válasz között. Ezen felül a kiindulási medián napi ópiát dózis nem tért el jelentősen sem a metilnaltrexon-bromid, sem a placebo-csoportban. A kiindulási állapothoz képest a fájdalom-pontszámában nem következett be klinikailag jelentős változás sem a metilnaltrexon-bromiddal, sem a placebóval kezelt csoportban.

A szív repolarizációra gyakorolt hatás

Egy kettős-vak, randomizált, párhuzamos csoportú EKG-vizsgálatban, amelyben placebóval és pozitív kontrollal (orálisan adott 400 mg moxifloxacin) összehasonlítva egyszeri metilnaltrexon-bromid adagokat (0,15, 0,30 és 0,50 mg/kg) adtak szubkután 207 egészséges önkéntesnek, nem észleltek QT/QTc-megnyúlást és semmilyen, a másodlagos EKG-paraméterekre, illetve hullám-morfológiára gyakorolt hatást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A metilnaltrexon-bromid szubkután beadást követően gyorsan szívódik fel, a plazma csúcskoncentráció (C_{max}) kb. 0,5 óra múlva alakul ki. A C_{max} és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékének emelkedése a 0,15 mg/kg és 0,5 mg/kg közötti dózistartományon belül a dózis emelkedésével arányos. A 0,30 mg/kg szubkután dózis abszolút biohasznosulása a 0,30 mg/kg intravénás dózishoz képest 82 %.

Eloszlás

A metilnaltrexon-bromid szöveti megoszlása mérsékelt. A dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban a megoszlási térfogat (V_{ss}) kb. 1,1 l/kg. Egyensúlyi dialízissel mérve a metilnaltrexon-bromid minimálisan kötődik a humán plazmafehérjékhez (11,0 %-15,3 %).

Biotranszformáció

A székletben mért metilnaltrexon-bromid metabolitok mennyisége alapján a metilnaltrexon-bromid mérsékeltén metabolizálódik az embernél. A metabolizmus fő útját a metil-6-naltrexol izomerekké és metilnaltrexon-szulfáttá történő konverzió jelenti. Minden metil-6-naltrexol izomernek valamelyest kisebb az antagonisták aktivitása, mint az anyavegyületé, és a gyógyszer rokonvegyületeinek plazmaexpozíciója alacsony, kb. 8 %. A metilnaltrexon-szulfát egy inaktív metabolit, és a plazmában gyógyszer rokonvegyületeinek kb. 25 %-át teszi ki. A metilnaltrexon-bromid naltrexonná történő N-demetilációja nem jelentős, a beadott dózis 0,06 %-át teszi ki.

Elimináció

A metilnaltrexon-bromid elsősorban változatlan hatóanyag formájában eliminálódik. A dózistól körülbelül a fele választódik ki a vizeletbe, és valamivel kevesebb a székletbe. A terminális diszpozíciós felezési idő ($t_{1/2}$) kb. 8 óra.

Speciális populációk

Májkárosodás

Az enyhe és közepes súlyos májkárosodásnak a metilnaltrexon-bromid szisztémás expozíciójára gyakorolt hatását 8 (Child-Pugh A és B stádiumú) betegnél vizsgálták, egészséges személyekkel összehasonlítva. Az eredmények nem igazolták, hogy a májkárosodásnak jelentősebb hatása lenne a metilnaltrexon-bromid AUC-re vagy C_{max} -ra. A súlyos májkárosodás metilnaltrexon-bromid farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Egy vizsgálatban, amelyet egyszeri 0,30 mg/kg metilnaltrexon-bromid dózisokat kapó, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő önkéntesekkel végeztek, kimutatták, hogy a vesekárosodásnak jelentős hatása van a metilnaltrexon-bromid renális kiürülésére. A metilnaltrexon-bromid renális clearance-e a vesekárosodás mértékének növekedésével csökken. A súlyos vesekárosodás 8-9-szeres mértékben csökkentette a metilnaltrexon-bromid renális clearance-ét, de ez a teljes metilnaltrexon-bromid expozíciónak (AUC) csak kétszeres emelkedését eredményezte. A C_{max} nem változott jelentősen. Dialízist igénylő végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőkkel nem végeztek vizsgálatokat.

Gyermekek

Gyermekpopulációban nem végeztek vizsgálatokat (lásd 4.2 pont).

Idős populáció

Egy vizsgálatban, amelyben egyszeri és ismételt dózisu, intravénásan adott 24 mg metilnaltrexon-bromid farmakokinetikai profilját hasonlították össze egészséges, fiatal (18-45 éves, n=10), illetve idős (65 éves és idősebb, n=10) személyek esetén, azt találták, hogy az életkor metilnaltrexon-expozícióra gyakorolt hatása csekély. Az idősek esetén megfigyelt átlagos egyensúlyi (steady state) C_{max} 545 ng/ml, az átlagos AUC pedig 412 ng·h/ml volt, amelyek az adott sorrendben

8,1%-kal, illetve 20 %-kal voltak nagyobbak, mint a fiatal személyeknél mért értékek. Ezért az életkor alapján dózismódosítás nem javasolt.

Nem

Érdemi nemi különbségeket nem figyeltek meg.

Testtömeg

Az egészséges személyek farmakokinetikai adatainak integrált analízise azt mutatta, hogy a metilnaltrexon-bromid mg/kg-ban kifejezett dózis-korrigált expozíciója a testtömeg növekedésével emelkedett. Az átlagos metilnaltrexon-bromid expozíció 0,15 mg/kg dózisznál a 38-114 kg testtömeg-tartományban 179 (139-240) ng·h/ml volt. Ezt a 0,15 mg/kg-os dózis melletti expozíciót egy testtömegfüggő dózismódosítással lehet elérni úgy, hogy 38 kg-tól legfeljebb 62 kg-ig terjedő testtömeg-tartományban 8 mg-os, 62 kg-tól 114 kg-ig terjedő tartományban pedig 12 mg-os dózist alkalmaznak, amely 187 (148-220) ng·h/ml átlagos expozíciót eredményez. Ezen felül az analízis azt mutatta, hogy a 301. és a 302. vizsgálatban résztvevő betegek testtömeg-megoszlása alapján a 38 kg-tól legfeljebb 62 kg-ig terjedő testtömeg-tartományban adott 8 mg-os dózis 0,16 (0,21-0,13) mg/kg-os átlagdózisnak, a 62 kg és 114 kg közötti testtömeg-tartományban adott 12 mg-os dózis pedig 0,16 (0,19-0,11) mg/kg átlagdózisnak felel meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Egyes nemklinikai vizsgálatokban kutyáknál kardiális hatásokat (a Purkinje-rostokban az akciós potenciál megnyúlását vagy a QTc-intervallum megnyúlását) észleltek. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem ismert, mindazonáltal úgy tűnik, hogy az emberi szív káliumion-csatorna (hERG) nem érintett.

Patkányban a Relistor szubkután injekciói 150 mg/kg/nap dózisznál csökkent fertilitást idéznek elő. A legfeljebb 25 mg/kg/nap dózisoknak (a 0,3 mg/kg szubkután dózisznál mért humán expozíció AUC 18-szorosa) nem volt hatásuk a fertilitásra vagy más reprodukciós teljesítményre.

Patkányban és nyúlban nem észleltek teratogenitásra utaló bizonyítékokat. Patkányban a Relistor szubkután injekciói 150/100 mg/kg/nap dózisban az utódok súlyának csökkenését eredményezték. A legfeljebb 25 mg/kg/nap dózisoknak (a 0,3 mg/kg szubkután dózisznál mért humán expozíció AUC 18-szorosa) nem volt hatásuk a vajúdsra, az ellésre, az utódok túlélésére és a növekedésre.

Szoptató patkányban a metilnaltrexon-bromid kiválasztódik a tejbe.

A vizsgálatokat fiatal patkányokon és kutyákon végezték. A metilnaltrexon-bromid intravénás adagolását követően a metilnaltrexon-toxicitás tekintetében a fiatal patkányok érzékenyebbek mutatkoztak, mint a felnőtt patkányok. Fiatal patkányoknál 13 hetes intravénás metilnaltrexon-bromid alkalmazás során a nemkívánatos klinikai jelek (convulsiók és nehézlégzéses esetek) olyan adagolás (≥ 3 mg/kg/nap) és expozíciók mellett jelentkeztek (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 5,4-szerese), melyek alacsonyabbak voltak, mint amelyek felnőtt patkányoknál hasonló toxicitást okoztak (20 mg/kg/nap). Nem jelentkezett mellékhatás fiatal patkányoknál 1 mg/kg/nap, vagy felnőtt patkányoknál 5 mg/kg/nap dózisznál (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 1,6-szorosa, illetve 7,8-szerese).

13 hetes intravénás metilnaltrexon-bromid alkalmazás után hasonló metilnaltrexon-bromid toxicitást figyeltek meg mind fiatal, mind felnőtt kutyáknál. Felnőtt és fiatal kutyáknak 20 mg/kg/nap dózisban adott metilnaltrexon-bromid mellett központi idegrendszeri toxicitásra és QTc-intervallum megnyúlására utaló klinikai jeleket figyeltek meg. Nem jelentkezett mellékhatás fiatal patkányoknál 1 mg/kg/nap, vagy felnőtt patkányoknál 5 mg/kg/nap dózisznál (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 44-szerese, illetve 7,8-szerese).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Nátrium-kalcium-edetát
Glicin-hidroklorid
Injekcióhoz való víz
Sósav (a pH beállítására)
Nátrium-hidroxid (a pH beállítására)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

Felhasználhatósági időtartam a fecskendőbe való felszívást követően:
Fényérzékenysége miatt az oldatos injekciót 24 órán belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer fecskendőben történő tárolásának feltételeit illetően lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó, I. típusú kvarcüveg, egyszer használatos injekciós üveg szürke butilgumi dugóval, rolnizott alumínium kupakkal és lepattintható védőkupakkal.

0,6 ml oldatos injekció injekciós üvegenként.

Kiszerelés:

1 injekciós üveg
2 injekciós üveg 2 db steril, 1 ml-es injekciós fecskendő, visszahúzódó injekciós tűvel 4 db alkoholos törlőkendő; vagy
7 injekciós üveg 7 db steril, 1 ml-es injekciós fecskendő, visszahúzódó injekciós tűvel 14 db alkoholos törlőkendő

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszerkészítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. május 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 8 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 8 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.
Egy milliliter oldat 20 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen, illetve halványsárga oldat, látható részecskéktől gyakorlatilag mentes.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Relistor az opiátok által okozott székrekedés kezelésére javallott, ha a hashajtókkal történt kezelésre adott válaszreakció nem volt elegendő a 18 éves vagy idősebb felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Opiátok által kiváltott székrekedés olyan felnőtt betegeknél, akiknél krónikus fájdalom tapasztalható (kivéve az ekőrehaladott betegségben szenvedő, palliatív kezelést kapó betegeket)

A metilnaltrexon-bromid ajánlott dózisa 12 mg (0,6 ml oldat), subcutan, szükség szerint, hetente legalább 4 adagban adva, naponta legfeljebb egyszer alkalmazva (heti 7 adag).

Amikor elkezdik a Relistor-ral történő kezelést, ezeknél a betegeknél abba kell hagyni a szokásos hashajtókkal történő kezelést (lásd 5.1 pont).

A 8 mg előretöltött fecskendő kiszerelésű, prezentációs célú Relistor csak ezeknek a betegeknél a kezelésére szabad alkalmazni abban az esetben, ha a meglévő betegség megköveteli a dózisnak 8 mg-ra (0,4 ml oldat) történő csökkentését; lásd itt: Speciális populációk.

Opiátok által kiváltott székrekedés, előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél (palliatív kezelést kapó betegek)

A metilnaltrexon-bromid ajánlott dózisa 8 mg (0,4 ml oldat) (38-61 kg testtömegű betegek esetén), vagy 12 mg (0,6 ml oldat) (62-114 kg testtömegű betegek esetén).

A szokásos adagolási rend egyetlen adag, minden második nap. A klinikai szükségletnek megfelelően az adagolás nagyobb időközönként is történhet.

A betegek 24 órás időközzel két egymást követő dózist csak abban az esetben kaphatnak, ha az előző napi dózisa nem alakult ki terápiás válasz (nem volt székletürítés).

A 38 kg-nál kisebb vagy 114 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél a Relistor injekciós üveget kell alkalmazni, mert a javasolt mg/ttkg adagot az előretöltött fecskendőből nem lehet pontosan beadni.

Palliatív kezelésben részesülő betegeknél a Relistor kiegészítője a szokásos hashajtókkal történő kezelésnek (lásd 5.1 pont).

Speciális populációk

Idős populáció

Az életkor alapján nem javasolt dózismódosítás (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance kevesebb, mint 30 ml/perc), 62-114 kg-os betegeknél a metilnaltrexon-bromid adagját 12 mg-ról 8 mg-ra (0,4 ml oldat) kell csökkenteni. Azoknál a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiknek a testtömege kívül esik a 62-114 kg-os testtömeg tartományon (lásd 5.2 pont), a mg/ttkg dózist 50%-kal kell csökkenteni. Ezeknél a betegeknél a Relistor injekciós üveget kell alkalmazni, nem pedig az előretöltött fecskendőket. Nem állnak rendelkezésre adatok végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált betegek esetén, és a metilnaltrexon-bromid adása ezeknek a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Enyhe, illetve közepes súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádiumú) betegek esetén, és a metilnaltrexon-bromid adása ezeknek a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A metilnaltrexon-bromid biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Relistor szubkután injekció formájában kerül alkalmazásra.

Ajánlatos az injekció beadási helyeit változtatni. Nem javasolt az injekciót olyan helyekre adni, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy indurált. Azok a területek, ahol hegek vagy striák vannak, kerülendők.

A Relistor injekció beadására ajánlott három testtáj a comb, a has és a felkar.

A Relistor étkezésre való tekintet nélkül beadható.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A metilnaltrexon-bromid alkalmazása az ismert vagy gyanított mechanikus bélelzáródásban szenvedő betegeknél, a recidív bélelzáródás fokozott kockázatával rendelkező betegeknél vagy az akut hasi kórképben szenvedő betegeknél a gastrointestinális perforáció veszélye miatt ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyosság és rosszabbodó tünetek

Figyelmeztesse a beteget, hogy azonnal jelentse a súlyos, hosszantartó és/vagy rosszabbodó tüneteket.

Ha a kezelés alatt súlyos vagy tartós hasmenés alakul ki, a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne folytassák a metilnaltrexon-bromid-kezelést és forduljanak kezelőorvosukhoz.

Az opiátok alkalmazásával össze nem függő székrekedés

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát opiátok által okozott székrekedéses betegek körében tanulmányozták. Ezért a Relistor nem használható olyan betegek kezelésére, akiknél a székrekedés nem opiátok alkalmazásával függ össze.

A bélmozgások gyors jelentkezése

A klinikai vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a metilnaltrexon-bromid székletürítést kiváltó hatása gyorsan (átlagosan 30-60 percen belül) jelentkezik.

Kezelés időtartama

Opiátok által kiváltott székrekedés az előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél

A metilnaltrexon-bromiddal történő kezelést még nem vizsgálták az előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél 4 hónapnál hosszabb ideig tartó klinikai vizsgálatok keretében, ezért csak korlátozott ideig szabad alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Máj- és veseelégtelenség

A metilnaltrexon-bromid nem alkalmazható súlyos májkárosodásban, illetve dialízist igénylő végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis (GI) állapotok és GI-perforáció

A metilnaltrexon-bromidot körültekintéssel alkalmazza a gastrointestinalis tractus ismert vagy gyanított károsodása esetén.

A metilnaltrexon-bromidot nem vizsgálták colostomát vagy peritoneális katétert viselő, aktív diverticulitisben vagy székletimpactatióban szenvedő betegeknél. Ezért a Relistor-t ilyen betegeknél csak óvatosan szabad alkalmazni.

A forgalomba hozatalt követő időszakban gastrointestinalis perforáció eseteit jelentették metilnaltrexon bromid alkalmazását követően olyan betegeknél, akiknél olyan állapot állt fenn, ami a gyomor-bélfal strukturális integritásának lokális vagy diffúz csökkenésével járhat (pl. peptikus fekélyek, pseudo-obstuctio (Ogilvie szindróma), diverticulosis, infiltráló gastrointestinalis malignitások, peritoneális metasztázisok). Az ilyen betegségekben vagy más, a tápcsatorna falának strukturális integritásának esetleges károsodását előidéző betegségekben (pl. Crohn-betegség) szenvedő betegeknél metilnaltrexon-bromid alkalmazása esetén az előny-kockázat profil átfogó elemzése szükséges. A betegeknél monitorozni kell a súlyos, tartós vagy súlyosbodó hasi fájdalmat, és amennyiben ezek a tünetek fellépnek, akkor a metilnaltrexon-bromid kezelést abba kell hagyni.

Opiátmegvonás

Metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegeknél az opiátmegvonás tüneteinek megfelelő tünetek, köztük hyperhidrosis, hidegrázás, hányás, hasi fájdalom, szívdobogásérzés és kipirulás fordultak elő. A vér-agy gát károsodása esetén fokozott az opiátmegvonási tünetek előfordulásának és/vagy a csökkent analgézianak a kockázata. Az ilyen betegeknél a metilnaltrexon-bromid felírásakor ezt figyelembe kell venni.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A metilnaltrexon-bromid nem befolyásolja a citokróm P450 (CYP) izoenzimek által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját. A metilnaltrexon-bromidot a CYP izoenzimek minimális mértékben metabolizálják. *In vitro* metabolizmus vizsgálatok szerint a metilnaltrexon-bromid nem gátolja a CYP1A2, a CYP2E1, a CYP2B6, a CYP2A6, a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 enzim aktivitását, miközben egy modell CYP2D6 szubsztrát metabolizmusának gyenge inhibitora. Egy egészséges felnőtt férfi résztvevőkkel végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban a metilnaltrexon-bromid 0,3 mg/kg szubkután dózisa nem befolyásolta jelentősen a CYP2D6 szubsztrát dextrometorfán metabolizmusát.

A metilnaltrexon-bromid és egy OCT-inhibitor közötti organikus kation transzporter (OCT)-függő gyógyszerkölsönhatás lehetőségét 18 egészséges személynél vizsgálták úgy, hogy összehasonlították az egyszeri metilnaltrexon-bromid és 400 mg cimetidin ismételt adása előtti és utáni farmakokinetikai

profilját. A metilnaltrexon-bromid renalis clearance-e az ismételt cimetidin dózisok alkalmazását követően csökkent (31 l/h-ról 18 l/h-ra). Azonban ez a teljes clearance csak kismértékű csökkenéséhez vezetett (107 l/h-ról 95 l/h-ra). Következésképpen, a metilnaltrexon-bromid ismételt dózisú cimetidin adagolás előtti és utáni AUC-, továbbá C_{max} -értékében nem figyeltek meg jelentősebb változást.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a metilnaltrexon-bromid tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A metilnaltrexon-bromidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a metilnaltrexon-bromid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben a metilnaltrexon-bromid kiválasztódott a tejbe. A szoptatás folytatásáról/abbaahagyásáról, illetve a metilnaltrexon-bromid-kezelés folytatásáról/abbaahagyásáról meghozott döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás csecsemőre, valamint a metilnaltrexon-bromid-kezelés anyára gyakorolt előnyeit.

Termékenység

A subcutan injekció formájában alkalmazott napi 150 mg/kg Relistor patkányoknál csökkentette a termékenységet. A legfeljebb napi 25 mg/kg adagok (ami 18-szorosa az embereknél a 0,3 mg/kg subcutan adag melletti expozíciónak [AUC]) nem voltak hatással a termékenységre vagy az általános szaporodási teljesítményre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A metilnaltrexon-bromid kisebb hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek vezetéséhez szükséges képességekre. Szédülés előfordulhat, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A placebo-kontrollos vizsgálatok összes fázisában metilnaltrexon-bromid expozíciónak kitett összes betegnél a leggyakoribb mellékhatások közé a hasfájás, az émelygés, hasmenés és a flatulencia tartozott. Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak.

Mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások az alábbi gyakorisági kategóriák szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés

Gyakori: opiátmegvonáshoz hasonló tünetek (mint pl. hidegrázás, remegés, orrfolyás, haj-/szőrmeredezés, hőhullám, szívdobogásérzés, fokozott verejtékezés, **hányás, hasfájás**)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: gastrointestinalis perforáció (lásd 4.4 pont)

Gyakori: hányás

Nagyon gyakori: hasi fájdalom, émelygés, hasmenés, flatulencia

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: A beadás helyén jelentkező reakciók (pl. csípő érzés, égő érzés, fájdalom, bőrpír, ödéma)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban orthostaticus hypotoniát észleltek egy 0,64 mg/kg-os dózis bólusban történő, intravénás alkalmazásakor.

Túladagolás esetén figyelni kell az orthostaticus hypotonia jeleit és tüneteit, és azt az orvosnak jelenteni kell. Szükség esetén kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hashajtók, perifériás ópiátreceptor antagonisták, ATC kód: A06AH01

Hatásmechanizmus

A metilnaltrexon-bromid a mű-receptorhoz kötődő, szelektív ópiát-antagonista. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a metilnaltrexon-bromid mű-típusú ópiátreceptor-antagonista (gátló konstans $K_i = 28$ nM), amelynek affinitása a kappa-típusú ópiátreceptorokhoz nyolcszor kisebb ($K_i = 230$ nM), és a delta-ópiátreceptorokhoz való affinitása sokkal alacsonyabb.

Kvaterner aminként a metilnaltrexon-bromid vér-agy gáton való átjutási képessége korlátozott. Ez teszi lehetővé, hogy a metilnaltrexon-bromid perifériásan ható mű-ópiátreceptor-antagonistaként fejtsen ki hatását a szövetekben, például a tápcsatornában, anélkül, hogy befolyásolná az ópioid-mediálta központi idegrendszeri fájdalomcsillapító hatást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Opiátok által kiváltott székrekedés olyan felnőtt betegeknél, akiknél krónikus, nem tumoros fájdalom tapasztalható (12 mg dózis)

A krónikus, nem tumoros fájdalomtól szenvedő betegeknél az opiátok által okozott székrekedés kezelése során alkalmazott metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (3356-os vizsgálat) mutatták ki. Ebben a vizsgálatban a betegek medián életkora 49 év volt (23 és 83 közötti tartomány); 60%-uk volt nő. A betegek többségének elsődleges diagnózisa a hátfájás volt.

A 3356-os vizsgálat során a napi egyszeri 12 mg metilnaltrexon-bromid és másnapenkénti 12 mg metilnaltrexon-bromid alkalmazásával történt 4 hetes kezelési sémákat hasonlították össze placebóval. A 4 hetes, kettős vak időszakot 8 hetes, nyílt elrendezésű időszak követte, amely során metilnaltrexon-bromidot alkalmaztak szükség szerint, de nem gyakrabban, mint naponta egyszer. Összesen 460 beteget kezeltek a kettős vak időszakban (napi egyszeri 12 mg metilnaltrexon-bromid, n = 150, 2 naponkénti 12 mg metilnaltrexon-bromid, n = 148, placebo, n = 162). A betegek

kórelőzményében krónikus, nem ráktól eredetű fájdalom szerepelt, ugyanakkor legalább napi 50 mg, orálisan alkalmazott morfiummal egyenértékű opiátokat kaptak, stabil dózisokban. A betegeknek opiátok által okozott székrekedés jelentkezett (< 3 mentő gyógyszer alkalmazása nélküli székletürítés hetente, a szűrési időszakban). A betegeknek meg kellett szakítaniuk minden korábbi, hashajtókkal történő kezelést.

Az első elsődleges összetett végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél sürgősségi gyógyszer alkalmazása nélkül történt bélmozgás (rescue free bowel movements (RFBM)) az első dózis alkalmazását követő 4 órán belül, a második pedig a kettős vak fázis alatt 4 órán belül bármilyen RFBM-et eredményező aktív injekciók százaléka. Az RFBM definíciója olyan székletürítés volt, ami az előző 24 órában történő hashajtó alkalmazás nélkül jelentkezett.

Azon betegek aránya, akiknél az első dózis alkalmazását követő 4 órán belül RFBM jelentkezett, 34,2% volt a kombinált metilnaltrexon-bromidot kapó csoportoknál, szemben a placebót kapó csoportnál észlelt 9,9%-kal ($p < 0,001$). A 4 órán belül bármilyen RFBM-et eredményező metilnaltrexon-bromid átlagos százalékaránya 28,9%, illetve 30,2% volt a napi egyszeri, illetve kétnaponkénti dózist kapó csoportoknál, szemben a 9,4%-kal, illetve 9,3%-kal, a megfelelő placebosémát kapó csoportok esetében ($p < 0,001$).

A 4 hetes kettős vak időszakban a hetenkénti RFBM-ekben a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változás fontos másodlagos végpontja 3,1 volt a napi egyszeri alkalommal 12 mg metilnaltrexon-bromidot kapó kezelési csoportnál, 2,1 a másnaponta 12 mg metilnaltrexon bromidot kapó kezelési csoportnál, ugyanakkor 1,5 a placebót kapó kezelési csoportnál. A naponta egyszer alkalmazott 12 mg metilnaltrexon-bromid és a placebo közötti hetenkénti 1,6 RFBM különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) és klinikailag jelentős.

Másik másodlagos végpontként értékelték a heti ≥ 3 RFBM-et produkáló betegek arányát a 4 hetes kettős vak fázis alatt. Ez a betegek 59%-ánál volt elérhető abban a csoportban, amely napi 12 mg metilnaltrexont ($p < 0,001$ vs. placebo) kapott, azok 61%-ánál, akik kétnaponta kapták ($p < 0,001$ vs. placebo), illetve a placebóval kezelt betegek 38%-ánál. Kiegészítő elemzéssel értékelték ki azon betegek százalékát, akik a 4 kezelési hétből legalább három héten értek el hetente ≥ 3 teljes RFBM-et, és akiknél ≥ 1 volt a hetenkénti teljes RFBM-ek számának a növekedése. Ezt a betegek 28,7%-a érte el a napi 12 mg metilnaltrexont kapó csoportban ($p < 0,001$ vs. placebo), 14,9%-a azoknak, akik azt kétnaponta kapták ($p < 0,012$ vs. placebo), illetve a placebóval kezelt betegek 6,2%-a.

Nem volt bizonyíték a nemek közti különböző hatásra, ami a biztonságosságot vagy hatásosságot illeti. A rasszra gyakorolt hatás nem volt elemezhető, mert a vizsgálati populáció túlnyomóan fehér bőrű volt (90%). A napi medián opiátdózis nem változott jelentősen a kiinduláshoz képest, sem a metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegeknek, sem a placebóval kezelt betegeknek.

Klinikailag nem volt jelentős eltérés a kiinduláshoz képest, ami a fájdalommal kapcsolatos pontszámokat illeti, sem a metilnaltrexon-bromiddal, sem a placebóval kezelt betegek esetében.

Az opiátok által okozott székrekedés kezelésére használt metilnaltrexon-bromid 48 héten túli alkalmazását a klinikai vizsgálatok során nem értékelték.

Opiátok által okozott székrekedés, előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknek

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát opiátok által előidézett székrekedésben szenvedő, palliatív kezelésben részesülő betegeknek két randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mutatták ki. Ezekben a vizsgálatokban a résztvevők medián életkora 68 év (életkor: 21-100 év), a nőbetegek aránya 51 % volt. A betegek mindkét vizsgálatban előrehaladott, terminális betegségben szenvedtek, rövid várható élettartammal, és többségük primer diagnózisa gyógyíthatatlan rák volt. A további primer diagnózisok közé tartozott a végstádiumú COPD/emphysema, szív- és érrendszeri betegség/szívelégtelenség, Alzheimer-kór/demencia, HIV/AIDS vagy más, előrehaladott betegségek. A szűrési fázis előtt a betegeknek opiát-típusú hatóanyagok által kiváltott székrekedésük volt, melyet a következők szerint definiáltak: 3-nál kevesebb székletürítés az előző héten, vagy legalább 2 napja nem volt székletürítés.

A 301-es kettős-vak vizsgálat a metilnaltrexon-bromid egyszeri szubkután 0,15 mg/kg, illetve 0,3 mg/kg dózisát hasonlította össze placebóval. A kettős-vak elrendezésben beadott dózist egy nyílt elrendezésű 4 hetes adagolási időszak követte, amelyben a metilnaltrexon-bromidot szükség szerint lehetett használni, 24 órás időszakonként legfeljebb 1 adagban. A betegek mindkét vizsgálati időszak alatt folytatták szokásos hashajtó kezelésüket. Összesen 154 beteget (metilnaltrexon-bromid 0,15 mg/kg, n=47; metilnaltrexon-bromid 0,3 mg/kg, n=55; placebo, n=52) kezeltek a kettős-vak időszakban. A primer végpont azon betegek aránya volt, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer kettős-vak elrendezésben beadott dózisát követő 4 órán belül. A placebóval kezelt betegekhez képest a metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében szignifikánsan nagyobb arányban történt székletürítés a kettős-vak elrendezésben beadott dózist követő 4 órán belül (placebo 14 %, a 0,15 mg/kg-ot kapók 62 %-a, míg a 0,3-mg/kg-ot kapók 58 %-a), $p < 0,0001$ mindkét dózis esetén, a placebóval szemben.

A 302-es vizsgálat kettős-vak elrendezésben hasonlította össze a metilnaltrexon-bromid 2 héten át minden második napon adott szubkután dózisait a placebóval. Az első héten (az 1., 3., 5., 7. napon) a betegek 0,15 mg/kg metilnaltrexon-bromidot vagy placebót kaptak. A második héten a dózist 0,30 mg/kg-ra lehetett növelni, ha a betegnek a 8. napig 2 vagy kevesebb erőltetés nélküli székletürítése volt. A tolerálhatóság függvényében egy adott beteg dózisát bármikor lehetett csökkenteni. 133 beteg (62 metilnaltrexon-bromidot, 71 placebót kapott) adatait elemezték. Két primer végpont volt: azon betegek aránya, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer első dózisának beadása utáni 4 órán belül, valamint azon betegek aránya, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer első 4 dózisa közül legalább 2 beadását követő 4 órán belül. A metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében az első dózist követő 4 órán belül nagyobb (48 %) volt a székletürítési arány, mint a placebóval kezelt betegek esetén (16 %); $p < 0,0001$ (1. ábra). A metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében az első 4 dózis közül legalább 2 beadását követő 4 órán belüli székletürítési arány szintén szignifikánsan nagyobb volt (52 %), mint a placebo-csoport betegeinél (9 %); $p < 0,0001$. A széklet konzisztenciája nem javult jelentősen azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor lágy volt a széklete.

A két vizsgálat egyikében sem volt bizonyíték arra, hogy az életkor vagy a nem befolyásolta volna a biztonságosságot vagy a hatásosságot. A rasszra gyakorolt hatást nem lehetett elemezni, mert a vizsgálati populáció túlnyomórészt (88 %-ban) kaukázusi volt.

A hatás tartósságát a 302-es vizsgálatban igazolták, amelyben a székletürítési válaszarány az 1. dózistól a 7. dózsig a 2 hetes kettős-vak időszakban állandó volt.

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát nyílt elrendezésű kezeléssel a 301-es vizsgálat 2. napjától a 4. hét végéig, továbbá két nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban (301EXT és 302EXT) is igazolták, amelyekben a metilnaltrexon-bromidot szükség szerint legfeljebb 4 hónapig terjedő időszakban adták (csak 8 betegnél). Összesen 136 (301. vizsgálat), 21 (301EXT), illetve 82 (302EXT) beteg kapott legalább egy dózist nyílt elrendezésben. A Relistor-t 3,2 naponként adagolták (medián adagolási intervallum, szélső értékek: 1-39 nap).

Azoknál a betegeknél, akik folytatták a kezelést, a székletürítési válaszarány a kiterjesztéses vizsgálat alatt mindvégig fennmaradt.

Ezekben a vizsgálatokban a metilnaltrexonnal kezelt betegek körében nem volt jelentős összefüggés a kiindulási ópiát dózis és a székletürítési válasz között. Ezen felül a kiindulási medián napi ópiát dózis nem tért el jelentősen sem a metilnaltrexon-bromid, sem a placebo-csoportban. A kiindulási állapothoz képest a fájdalom-pontszámban nem következett be klinikailag jelentős változás sem a metilnaltrexon-bromiddal, sem a placebóval kezelt csoportban.

A szív repolarizációra gyakorolt hatás

Egy kettős-vak, randomizált, párhuzamos csoportú EKG-vizsgálatban, amelyben placebóval és pozitív kontrollal (orálisan adott 400 mg moxifloxacin) összehasonlítva egyszeri metilnaltrexon-bromid adagokat (0,15, 0,30 és 0,50 mg/kg) adtak szubkután 207 egészséges önkéntesnek, nem észleltek QT/QTc-megnyúlást és semmilyen, a másodlagos EKG-paraméterekre, illetve hullám-morfológiára gyakorolt hatást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A metilnaltrexon-bromid szubkután beadást követően gyorsan szívódik fel, a plazma csúcskoncentráció (C_{max}) kb. 0,5 óra múlva alakul ki. A C_{max} és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékének emelkedése a 0,15 mg/kg és 0,5 mg/kg közötti dózistartományon belül a dózis emelkedésével arányos. A 0,30 mg/kg szubkután dózis abszolút biohasznosulása a 0,30 mg/kg intravénás dózishoz képest 82%.

Eloszlás

A metilnaltrexon-bromid szöveti megoszlása mérsékelt. A dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban a megoszlási térfogat (V_{ss}) kb. 1,1 l/kg. Egyensúlyi dialízissel mérve a metilnaltrexon-bromid minimálisan kötődik a humán plazmafehérjékhez (11,0 %-15,3 %).

Biotranszformáció

A széketben mért metilnaltrexon-bromid metabolitok mennyisége alapján a metilnaltrexon-bromid mérsékeltén metabolizálódik az embernél. A metabolizmus fő útját a metil-6-naltrexol izomerekké és metilnaltrexon-szulfáttá történő konverzió jelenti. Minden metil-6-naltrexol izomernek valamelyest kisebb az antagonisták aktivitása, mint az anyavegyületé, és a gyógyszer rokonvegyületeinek plazmaexpozíciója alacsony, kb. 8 %. A metilnaltrexon-szulfát egy inaktív metabolit, és a plazmában gyógyszer rokonvegyületeinek kb. 25 %-át teszi ki. A metilnaltrexon-bromid naltrexonná történő N-demetilációja nem jelentős, a beadott dózis 0,06 %-át teszi ki.

Elimináció

A metilnaltrexon-bromid elsősorban változatlan hatóanyag formájában eliminálódik. A dózist körülbelül a fele választódik ki a vizeletbe, és valamivel kevesebb a székletbe. A terminális diszpozíciós felezési idő ($t_{1/2}$) kb. 8 óra.

Speciális populációk

Májkárosodás

Az enyhe és közepes súlyos májkárosodásnak a metilnaltrexon-bromid szisztémás expozíciójára gyakorolt hatását 8 (Child-Pugh A és B stádiumú) betegnél vizsgálták, egészséges személyekkel összehasonlítva. Az eredmények nem igazolták, hogy a májkárosodásnak jelentősebb hatása lenne a metilnaltrexon-bromid AUC-re vagy C_{max} -ra. A súlyos májkárosodás metilnaltrexon-bromid farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Egy vizsgálatban, amelyet egyszeri 0,30 mg/kg metilnaltrexon-bromid dózisokat kapó, különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő önkéntesekkel végeztek, kimutatták, hogy a vesekárosodásnak jelentős hatása van a metilnaltrexon-bromid renális kiürülésére. A metilnaltrexon-bromid renális clearance-e a vesekárosodás mértékének növekedésével csökken. A súlyos vesekárosodás 8-9-szeres mértékben csökkentette a metilnaltrexon-bromid renális clearance-ét, de ez a teljes metilnaltrexon-bromid expozíciónak (AUC) csak kétszeres emelkedését eredményezte. A C_{max} nem változott jelentősen. Dialízist igénylő végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőkkel nem végeztek vizsgálatokat.

Gyermekek

Gyermekek populációban nem végeztek vizsgálatokat (lásd 4.2 pont).

Idős populáció

Egy vizsgálatban, amelyben egyszeri és ismételt dózisu, intravénásan adott 24 mg metilnaltrexon-bromid farmakokinetikai profilját hasonlították össze egészséges, fiatal (18-45 éves, n=10), illetve idős (65 éves és idősebb, n=10) személyek esetén, azt találták, hogy az életkor

metilnaltrexon-expozícióra gyakorolt hatása csekély. Az idősek esetén megfigyelt átlagos egyensúlyi (steady state) C_{max} 545 ng/ml, az átlagos AUC pedig 412 ng·h/ml volt, amelyek az adott sorrendben 8,1 %-kal, illetve 20 %-kal voltak nagyobbak, mint a fiatal személyeknél mért értékek. Ezért az életkor alapján dózismódosítás nem javasolt.

Nem

Érdemi nemi különbségeket nem figyeltek meg.

Testtömeg

Az egészséges személyek farmakokinetikai adatainak integrált analízise azt mutatta, hogy a metilnaltrexon-bromid mg/kg-ban kifejezett dózis-korrigált expozíciója a testtömeg növekedésével emelkedett. Az átlagos metilnaltrexon-bromid expozíció 0,15 mg/kg dóziszánál a 38-114 kg testtömeg-tartományban 179 (139-240) ng·h/ml volt. Ezt a 0,15 mg/kg-os dózis melletti expozíciót egy testtömegfüggő dózismódosítással lehet elérni úgy, hogy 38 kg-tól legfeljebb 62 kg-ig terjedő testtömeg-tartományban 8 mg-os, 62 kg-tól 114 kg-ig terjedő tartományban pedig 12 mg-os dózist alkalmaznak, amely 187 (148-220) ng·h/ml átlagos expozíciót eredményez. Ezen felül az analízis azt mutatta, hogy a 301. és a 302. vizsgálatban résztvevő betegek testtömeg-megoszlása alapján a 38 kg-tól legfeljebb 62 kg-ig terjedő testtömeg-tartományban adott 8 mg-os dózis 0,16 (0,21-0,13) mg/kg-os átlagdózisnak, a 62 kg és 114 kg közötti testtömeg-tartományban adott 12 mg-os dózis pedig 0,16 (0,19-0,11) mg/kg átlagdózisnak felel meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Egyes nemklinikai vizsgálatokban kutyáknál kardiális hatásokat (a Purkinje-rostokban az akciós potenciál megnyúlását vagy a QTc-intervallum megnyúlását) észleltek. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem ismert, mindazonáltal úgy tűnik, hogy az emberi szív káliumion-csatorna (hERG) nem érintett.

Patkányban a Relistor szubkután injekciói 150 mg/kg/nap dóziszánál csökkent fertilitást idéznek elő. A legfeljebb 25 mg/kg/nap dózisoknak (a 0,3 mg/kg szubkután dóziszánál mért humán expozíció AUC 18-szorosa) nem volt hatásuk a fertilitásra vagy más reprodukciós teljesítményre.

Patkányban és nyúlban nem észleltek teratogenitásra utaló bizonyítékot. Patkányban a Relistor szubkután injekciói 150/100 mg/kg/nap dózisban az utódok súlyának csökkenését eredményezték. A legfeljebb 25 mg/kg/nap dózisoknak (a 0,3 mg/kg szubkután dóziszánál mért humán expozíció AUC 18-szorosa) nem volt hatásuk a vajúdsra, az ellésre, az utódok túlélésére és a növekedésre.

Szoptató patkányban a metilnaltrexon-bromid kiválasztódik a tejbe.

A vizsgálatokat fiatal patkányokon és kutyákon végezték. A metilnaltrexon-bromid intravénás adagolását követően a metilnaltrexon-toxicitás tekintetében a fiatal patkányok érzékenyebbek mutatkoztak, mint a felnőtt patkányok. Fiatal patkányoknál 13 hetes intravénás metilnaltrexon-bromid alkalmazás során a nemkívánatos klinikai jelek (convulsiók és nehézlégzéssel járó esetek) olyan adagolás (≥ 3 mg/kg/nap) és expozíciók mellett jelentkeztek (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 5,4-szerese), melyek alacsonyabbak voltak, mint amelyek felnőtt patkányoknál hasonló toxicitást okoztak (20 mg/kg/nap). Nem jelentkezett mellékhatás fiatal patkányoknál 1 mg/kg/nap, vagy felnőtt patkányoknál 5 mg/kg/nap dóziszánál (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 1,6-szorosa, illetve 7,8-szerese).

13 hetes intravénás metilnaltrexon-bromid alkalmazás után hasonló metilnaltrexon-bromid toxicitást figyeltek meg mind fiatal, mind felnőtt kutyáknál. Felnőtt és fiatal kutyáknak 20 mg/kg/nap dózisban adott metilnaltrexon-bromid mellett központi idegrendszeri toxicitásra és QTc-intervallum megnyúlására utaló klinikai jeleket figyeltek meg. Nem jelentkezett mellékhatás fiatal patkányoknál 1 mg/kg/nap, vagy felnőtt patkányoknál 5 mg/kg/nap dóziszánál (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 44-szerese, illetve 7,8-szerese).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Nátrium-kalcium-edetát
Glicin-hidroklorid
Injekcióhoz való víz
Sósav (a pH beállítására)
Nátrium-hidroxid (a pH beállítására)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 8 mg oldatos injekciót tartalmaz.

Átlátszó, I-es típusú üvegből készült előretöltött fecskendő rozsdamentes acél tűvel, műanyag dugattyúval és kemény, polipropilén tűvédővel.

4, 7, 8 és 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. május 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.
Egy milliliter oldat 20 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen, illetve halványsárga oldat, látható részecskéktől gyakorlatilag mentes.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Relistor az opiátok által okozott székrekedés kezelésére javallott, ha a hashajtókkal történt kezelésre adott válaszreakció nem volt elegendő a 18 éves vagy idősebb felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Opiátok által kiváltott székrekedés olyan felnőtt betegeknél, akiknél krónikus fájdalom tapasztalható (kivéve az ekőrehaladott betegségben szenvedő, palliatív kezelést kapó betegeket)

A metilnaltrexon-bromid ajánlott dózisa 12 mg (0,6 ml oldat), subcutan, szükség szerint, hetente legalább 4 adagban adva, naponta legfeljebb egyszer alkalmazva (heti 7 adag).

Amikor elkezdik a Relistor-ral történő kezelést, ezeknél a betegeknél abba kell hagyni a szokásos hashajtókkal történő kezelést (lásd 5.1 pont).

Opiátok által kiváltott székrekedés, előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél (palliatív kezelést kapó betegek)

A metilnaltrexon-bromid ajánlott dózisa 8 mg (0,4 ml oldat) (38-61 kg testtömegű betegek esetén), vagy 12 mg (0,6 ml oldat) (62-114 kg testtömegű betegek esetén).

A szokásos adagolási rend egyetlen adag, minden második nap. A klinikai szükségletnek megfelelően az adagolás nagyobb időközönként is történhet.

A betegek 24 órás időközzel két egymást követő dózist csak abban az esetben kaphatnak, ha az előző napi dózisa nem alakult ki terápiás válasz (nem volt székletürítés).

A38 kg-nál kisebb vagy 114 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél a Relistor injekciós üveget kell alkalmazni, mert a javasolt mg/ttkg adagot az előretöltött fecskendőből nem lehet pontosan beadni.

Palliatív kezelésben részesülő betegeknél a Relistor kiegészítője a szokásos hashajtókkal történő kezelésnek (lásd 5.1 pont).

Speciális populációk

Idős populáció

Az életkor alapján nem javasolt dózismódosítás (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance kevesebb, mint 30 ml/perc), 62-114 kg-os betegeknél a metilnaltrexon-bromid adagját 12 mg-ról 8 mg-ra (0,4 ml oldat) kell csökkenteni. Azoknál a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiknek a testtömege kívül esik a 62-114 kg-os testtömeg tartományon (lásd 5.2 pont), a mg/ttkg dózist 50%-kal kell csökkenteni. Ezeknél a betegeknél a Relistor injekciós üveget kell alkalmazni, nem pedig az előretöltött fecskendőt. Nem állnak rendelkezésre adatok végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált betegek esetén, és a metilnaltrexon-bromid adása ezeknek a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Enyhe, illetve közepes súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádiumú) betegek esetén, és a metilnaltrexon-bromid adása ezeknek a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A metilnaltrexon-bromid biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Relistor szubkután injekció formájában kerül alkalmazásra.

Ajánlatos az injekció beadási helyeit változtatni. Nem javasolt az injekciót olyan helyekre adni, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy indurált. Azok a területek, ahol hegek vagy striák vannak, kerülendők.

A Relistor injekció beadására ajánlott három testtáj a comb, a has és a felkar.

A Relistor étkezésre való tekintet nélkül beadható.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A metilnaltrexon-bromid alkalmazása az ismert vagy gyanított mechanikus bélelzáródásban szenvedő betegeknél, a recidív bélelzáródás fokozott kockázatával rendelkező betegeknél vagy az akut hasi kórképben szenvedő betegeknél a gastrointestinalis perforatio veszélye miatt ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyosság ér rosszabbodó tünetek

Figyelmeztesse a beteget, hogy azonnal jelentse a súlyos, hosszantartó és/vagy rosszabbodó tüneteket.

Ha a kezelés alatt súlyos vagy tartós hasmenés alakul ki, a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne folytassák a metilnaltrexon-bromid-kezelést és forduljanak kezelőorvosukhoz.

Az opiátok alkalmazásával össze nem függő székrekedés

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát opiátok által okozott székrekedéses betegek körében tanulmányozták. Ezért a Relistor nem használható olyan betegek kezelésére, akiknél a székrekedés nem opiátok alkalmazásával függ össze.

A bélmozgások gyors jelentkezése

A klinikai vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a metilnaltrexon-bromid székletürítést kiváltó hatása gyorsan (átlagosan 30-60 percen belül) jelentkezik.

Kezelés időtartama

Opiátok által kiváltott székrekedés az előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél

A metilnaltrexon-bromiddal történő kezelést még nem vizsgálták az előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél 4 hónapnál hosszabb ideig tartó klinikai vizsgálatok keretében, ezért csak korlátozott ideig szabad alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Máj- és veseelégtelenség

A metilnaltrexon-bromid nem alkalmazható súlyos májkárosodásban, illetve dialízist igénylő végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis (GI) állapotok és GI-perforáció

A metilnaltrexon-bromidot körültekintéssel alkalmazza a gastrointestinalis tractus ismert vagy gyanított károsodása esetén.

A metilnaltrexon-bromidot nem vizsgálták colostomát vagy peritoneális katétert viselő, aktív diverticulitisben vagy székletimpactatióban szenvedő betegeknél. Ezért a Relistor-t ilyen betegeknél csak óvatosan szabad alkalmazni.

A forgalomba hozatalt követően gastrointestinalis perforáció eseteit jelentették jelentették metilnaltrexon-bromid alkalmazását követően olyan betegeknél, akiknél olyan állapot állt fenn, ami a gyomor-bélfal strukturális integritásának lokális vagy diffúz csökkenésével járhat (pl. peptikus fekélyek, pseudo-obstuctio (Ogilvie szindróma), diverticulosis, infiltráló gastrointestinalis malignitások, peritoneális metasztázisok). Az ilyen betegségekben vagy más, a tápcsatorna falának strukturális integritásának esetleges károsodását előidéző betegségekben (pl. Crohn-betegség) szenvedő betegeknél a metilnaltrexon-bromid alkalmazása esetén az előny-kockázat profil átfogó elemzése szükséges. A betegeknél monitorozni kell a súlyos, tartós vagy súlyosbodó hasi fájdalmat, és amennyiben ezek a tünetek fellépnek, akkor a metilnaltrexon-bromid kezelést abba kell hagyni.

Opiátmegvonás

Metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegeknél az opiátmegvonás tüneteinek megfelelő tünetek, köztük hyperhidrosis, hidegrázás, hányás, hasi fájdalom, szívdobogásérzés és kipirulás fordultak elő. A vér-agy gát károsodása esetén fokozott az opiátmegvonási tünetek előfordulásának és/vagy a csökkent analgézianak a kockázata. Az ilyen betegeknél a metilnaltrexon-bromid felírásakor ezt figyelembe kell venni.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A metilnaltrexon-bromid nem befolyásolja a citokróm P450 (CYP) izoenzimek által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját. A metilnaltrexon-bromidot a CYP izoenzimek minimális mértékben metabolizálják. *In vitro* metabolizmus vizsgálatok szerint a metilnaltrexon-bromid nem gátolja a CYP1A2, a CYP2E1, a CYP2B6, a CYP2A6, a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4 enzim aktivitását, miközben egy modell CYP2D6 szubsztrát metabolizmusának gyenge inhibitora. Egy egészséges felnőtt férfi résztvevőkkel végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban a metilnaltrexon-bromid 0,3 mg/kg szubkután dózisa nem befolyásolta jelentősen a CYP2D6 szubsztrát dextrometorfán metabolizmusát.

A metilnaltrexon-bromid és egy OCT-inhibitor közötti organikus kation transzporter (OCT)-függő gyógyszerkölsönhatás lehetőségét 18 egészséges személynél vizsgálták úgy, hogy összehasonlították az egyszeri metilnaltrexon-bromid és 400 mg cimetidin ismételt adása előtti és utáni farmakokinetikai profilját. A metilnaltrexon-bromid renalis clearance-e az ismételt cimetidin dózisok alkalmazását követően csökkent (31 l/h-ról 18 l/h-ra). Azonban ez a teljes clearance csak kismértékű csökkenéséhez vezetett (107 l/h-ról 95 l/h-ra). Következésképpen, a metilnaltrexon-bromid ismételt dózisú cimetidin adagolás előtti és utáni AUC-, továbbá C_{max}-értékében nem figyeltek meg jelentősebb változást.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a metilnaltrexon-bromid tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A metilnaltrexon-bromidot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a metilnaltrexon-bromid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben a metilnaltrexon-bromid kiválasztódott a tejbe. A szoptatás folytatásáról/abbaahagyásáról, illetve a metilnaltrexon-bromid-kezelés folytatásáról/abbaahagyásáról meghozott döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás csecsemőre, valamint a metilnaltrexon-bromid-kezelés anyára gyakorolt előnyeit.

Termékenység

A subcutan injekció formájában alkalmazott napi 150 mg/kg Relistor patkányoknál csökkentette a termékenységet. A legfeljebb napi 25 mg/kg adagok (ami 18-szorosa az embereknél a 0,3 mg/kg subcutan adag melletti expozíciónak [AUC]) nem voltak hatással a termékenységre vagy az általános szaporodási teljesítményre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A metilnaltrexon-bromid kisebb hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Szédülés előfordulhat, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A placebo-kontrollos vizsgálatok összes fázisában metilnaltrexon-bromid expozíciónak kitett összes betegnél a leggyakoribb gyógyszer-mellékhatások közé a hasfájás, az émelygés, hasmenés és a flatulencia tartozott. Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak.

Mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások az alábbi gyakorisági kategóriák szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés

Gyakori opiátmegvonáshoz hasonló tünetek (mint pl. hidegrázás, remegés, orrfolyás, haj-/szőrmeredezés, hőhullám, szívdobogásérzés, fokozott verejtékezés, hányás, hasfájás)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: gastrointestinalis perforáció (lásd 4.4 pont)

Gyakori: hányás

Nagyon gyakori: hasi fájdalom, émelygés, hasmenés, flatulencia

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: A beadás helyén jelentkező reakciók (pl. csipő érzés, égő érzés, fájdalom, bőrpír, ödéma)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban orthostaticus hypotoniát észleltek egy 0,64 mg/kg-os dózis bólusban történő, intravénás alkalmazásakor.

Túladagolás esetén figyelni kell az orthostaticus hypotonia jeleit és tüneteit, és azt az orvosnak jelenteni kell. Szükség esetén kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hasjhatók, perifériás ópiátreceptor antagonisták, ATC kód: A06AH01

Hatásmechanizmus

A metilnaltrexon-bromid a μ -receptorhoz kötődő, szelektív ópiát-antagonista. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a metilnaltrexon-bromid μ -típusú ópiátreceptor-antagonista (gátló konstans $K_i = 28$ nM), amelynek affinitása a κ -típusú ópiátreceptorokhoz nyolcszor kisebb ($K_i = 230$ nM), és a delta-ópiátreceptorokhoz való affinitása sokkal alacsonyabb.

Kvaterner aminként a metilnaltrexon-bromid vér-agy gáton való átjutási képessége korlátozott. Ez teszi lehetővé, hogy a metilnaltrexon-bromid perifériásan ható μ -ópiátreceptor-antagonistaként fejtsen ki hatását a szövetekben, például a tápcsatornában, anélkül, hogy befolyásolná az ópioid-mediálta központi idegrendszeri fájdalomcsillapító hatást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Opiátok által kiváltott székrekedés olyan felnőtt betegeknél, akiknél krónikus, nem tumoros fájdalom tapasztalható

A krónikus, nem tumoros fájdalomtól szenvedő betegeknél az opiátok által okozott székrekedés kezelése során alkalmazott metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (3356-os vizsgálat) mutatták ki. Ebben a vizsgálatban a betegek medián életkora 49 év volt (23 és 83 közötti tartomány); 60%-uk volt nő. A betegek többségének elsődleges diagnózisa a hátfájás volt.

A 3356-os vizsgálat során a napi egyszeri 12 mg metilnaltrexon-bromid és másnapenkénti 12 mg metilnaltrexon-bromid alkalmazásával történt 4 hetes kezelési sémákat hasonlították össze placebóval. A 4 hetes, kettős vak időszakot 8 hetes, nyílt elrendezésű időszak követte, amely során metilnaltrexon-bromidot alkalmaztak szükség szerint, de nem gyakrabban, mint naponta egyszer. Összesen 460 beteget kezeltek a kettős vak időszakban (napi egyszeri 12 mg metilnaltrexon-bromid, $n = 150$, 2 naponkénti 12 mg metilnaltrexon-bromid, $n = 148$, placebo, $n = 162$). A betegek kórelőzményében krónikus, nem ráktól eredetű fájdalom szerepelt, ugyanakkor legalább napi 50 mg, orálisan alkalmazott morfiúmmal egyenértékű opiátokat kaptak, stabil dózisokban. A betegeknél opiátok által okozott székrekedés jelentkezett (< 3 mentő gyógyszer alkalmazása nélküli székletürítés

hetente, a szűrési időszakban). A betegeknek meg kellett szakítaniuk minden korábbi, hashajtókkal történő kezelést.

Az első elsődleges összetett végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél sürgősségi gyógyszer alkalmazása nélkül történt bélmozgás (rescue free bowel movements (RFBM)) az első dózis alkalmazását követő 4 órán belül, a második pedig a kettős vak fázis alatt 4 órán belül bármilyen RFBM-et eredményező aktív injekciók százaléka. Az RFBM definíciója olyan székletürítés volt, ami az előző 24 órában történő hashajtó alkalmazás nélkül jelentkezett.

Azon betegek aránya, akiknél az első dózis alkalmazását követő 4 órán belül RFBM jelentkezett, 34,2% volt a kombinált metilnaltrexon-bromidot kapó csoportoknál, szemben a placebót kapó csoportnál észlelt 9,9%-kal ($p < 0,001$). A 4 órán belül bármilyen RFBM-et eredményező metilnaltrexon-bromid átlagos százalékaránya 28,9%, illetve 30,2% volt a napi egyszeri, illetve kétnaponkénti dózist kapó csoportoknál, szemben a 9,4%-kal, illetve 9,3%-kal, a megfelelő placebosémát kapó csoportok esetében ($p < 0,001$).

A 4 hetes kettős vak időszakban a hetenkénti RFBM-ekben a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változás fontos másodlagos végpontja 3,1 volt a napi egyszeri alkalommal 12 mg metilnaltrexon-bromidot kapó kezelési csoportnál, 2,1 a másnaponta 12 mg metilnaltrexon bromidot kapó kezelési csoportnál, ugyanakkor 1,5 a placebót kapó kezelési csoportnál. A naponta egyszer alkalmazott 12 mg metilnaltrexon-bromid és a placebo közötti hetenkénti 1,6 RFBM különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) és klinikailag jelentős.

Másik másodlagos végpontként értékelték a heti ≥ 3 RFBM-et produkáló betegek arányát a 4 hetes kettős vak fázis alatt. Ez a betegek 59%-ánál volt elérhető abban a csoportban, amely napi 12 mg metilnaltrexont ($p < 0,001$ vs. placebo) kapott, azok 61%-ánál, akik kétnaponta kapták ($p < 0,001$ vs. placebo), illetve a placebóval kezelt betegek 38%-ánál. Kiegészítő elemzéssel értékelték ki azon betegek százalékát, akik a 4 kezelési hétből legalább három héten értek el hetente ≥ 3 teljes RFBM-et, és akiknél ≥ 1 volt a hetenkénti teljes RFBM-ek számának a növekedése. Ezt a betegek 28,7%-a érte el a napi 12 mg metilnaltrexont kapó csoportban ($p < 0,001$ vs. placebo), 14,9%-a azoknak, akik azt kétnaponta kapták ($p < 0,012$ vs. placebo), illetve a placebóval kezelt betegek 6,2%-a.

Nem volt bizonyíték a nemek közti különböző hatásra, ami a biztonságosságot vagy hatásosságot illeti. A rasszra gyakorolt hatás nem volt elemezhető, mert a vizsgálati populáció túlnyomóan fehér bőrű volt (90%). A napi medián opiátdózis nem változott jelentősen a kiinduláshoz képest, sem a metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegeknél, sem a placebóval kezelt betegeknél.

Klinikailag nem volt jelentős eltérés a kiinduláshoz képest, ami a fájdalommal kapcsolatos pontszámokat illeti, sem a metilnaltrexon-bromiddal, sem a placebóval kezelt betegek esetében.

Az opiátok által okozott székrekedés kezelésére használt metilnaltrexon-bromid 48 héten túli alkalmazását a klinikai vizsgálatok során nem értékelték.

Opiátok által okozott székrekedés, előrehaladott betegségben szenvedő felnőtt betegeknél

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát opiátok által előidézett székrekedésben szenvedő, palliatív kezelésben részesülő betegeknél két randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mutatták ki. Ezekben a vizsgálatokban a résztvevők medián életkora 68 év (életkor: 21-100 év), a nőbetegek aránya 51 % volt. A betegek mindkét vizsgálatban előrehaladott, terminális betegségben szenvedtek, rövid várható élettartammal, és többségük primer diagnózisa gyógyíthatatlan rák volt. A további primer diagnózisok közé tartozott a végstádiumú COPD/emphysema, szív- és érrendszeri betegség/szívelégtelenség, Alzheimer-kór/demencia, HIV/AIDS vagy más, előrehaladott betegségek. A szűrési fázis előtt a betegeknek opiát-típusú hatóanyagok által kiváltott székrekedésük volt, melyet a következők szerint definiáltak: 3-nál kevesebb székletürítés az előző héten, vagy legalább 2 napja nem volt székletürítés.

A 301-es kettős-vak vizsgálat a metilnaltrexon-bromid egyszeri szubkután 0,15 mg/kg, illetve 0,3 mg/kg dózisát hasonlította össze placebóval. A kettős-vak elrendezésben beadott dózist egy nyílt elrendezésű 4 hetes adagolási időszak követte, amelyben a metilnaltrexon-bromidot szükség szerint lehetett használni, 24 órás időszakonként legfeljebb 1 adagban. A betegek mindkét vizsgálati időszak

alatt folytatták szokásos hashajtó kezelésüket. Összesen 154 beteget (metilnaltrexon-bromid 0,15 mg/kg, n=47; metilnaltrexon-bromid 0,3 mg/kg, n=55; placebo, n=52) kezelték a kettős-vak időszakban. A primer végpont azon betegek aránya volt, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer kettős-vak elrendezésben beadott dózisát követő 4 órán belül. A placebóval kezelt betegekhez képest a metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében szignifikánsan nagyobb arányban történt székletürítés a kettős-vak elrendezésben beadott dózist követő 4 órán belül (placebo 14 %, a 0,15 mg/kg-ot kapók 62 %-a, míg a 0,3-mg/kg-ot kapók 58 %-a), $p < 0,0001$ mindkét dózis esetén, a placebóval szemben.

A 302-es vizsgálat kettős-vak elrendezésben hasonlította össze a metilnaltrexon-bromid 2 héten át minden második napon adott szubkután dózisait a placebóval. Az első héten (az 1., 3., 5., 7. napon) a betegek 0,15 mg/kg metilnaltrexon-bromidot vagy placebót kaptak. A második héten a dózist 0,30 mg/kg-ra lehetett növelni, ha a betegnek a 8. napig 2 vagy kevesebb erőltetés nélküli székletürítése volt. A tolerálhatóság függvényében egy adott beteg dózisát bármikor lehetett csökkenteni. 133 beteg (62 metilnaltrexon-bromidot, 71 placebót kapott) adatait elemezték. Két primer végpont volt: azon betegek aránya, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer első dózisének beadása utáni 4 órán belül, valamint azon betegek aránya, akiknél erőltetés nélküli székletürítés történt a vizsgálati gyógyszer első 4 dózisa közül legalább 2 beadását követő 4 órán belül. A metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében az első dózist követő 4 órán belül nagyobb (48 %) volt a székletürítési arány, mint a placebóval kezelt betegek esetén (16 %); $p < 0,0001$ (1. ábra). A metilnaltrexon-bromiddal kezelt betegek körében az első 4 dózis közül legalább 2 beadását követő 4 órán belüli székletürítési arány szintén szignifikánsan nagyobb volt (52 %), mint a placebo-csoport betegeinél (9 %); $p < 0,0001$. A széklet konzisztenciája nem javult jelentősen azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor lágy volt a széklete.

A két vizsgálat egyikében sem volt bizonyíték arra, hogy az életkor vagy a nem befolyásolta volna a biztonságosságot vagy a hatásosságot. A rasszra gyakorolt hatást nem lehetett elemezni, mert a vizsgálati populáció túlnyomórészt (88 %-ban) kaukázusi volt.

A hatás tartósságát a 302-es vizsgálatban igazolták, amelyben a székletürítési válaszarány az 1. dózistól a 7. dózsig a 2 hetes kettős-vak időszakban állandó volt.

A metilnaltrexon-bromid hatásosságát és biztonságosságát nyílt elrendezésű kezeléssel a 301-es vizsgálat 2. napjától a 4. hét végéig, továbbá két nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban (301EXT és 302EXT) is igazolták, amelyekben a metilnaltrexon-bromidot szükség szerint legfeljebb 4 hónapig terjedő időszakban adták (csak 8 betegnél). Összesen 136 (301. vizsgálat), 21 (301EXT), illetve 82 (302EXT) beteg kapott legalább egy dózist nyílt elrendezésben. A Relistor-t 3,2 naponként adagolták (medián adagolási intervallum, szélső értékek: 1-39 nap).

Azoknál a betegeknél, akik folytatták a kezelést, a székletürítési válaszarány a kiterjesztéses vizsgálat alatt mindvégig fennmaradt.

Ezekben a vizsgálatokban a metilnaltrexonnal kezelt betegek körében nem volt jelentős összefüggés a kiindulási ópiát dózis és a székletürítési válasz között. Ezen felül a kiindulási medián napi ópiát dózis nem tért el jelentősen sem a metilnaltrexon-bromid, sem a placebo-csoportban. A kiindulási állapothoz képest a fájdalom-pontszámokban nem következett be klinikailag jelentős változás sem a metilnaltrexon-bromiddal, sem a placebóval kezelt csoportban.

A szív repolarizációra gyakorolt hatás

Egy kettős-vak, randomizált, párhuzamos csoportú EKG-vizsgálatban, amelyben placebóval és pozitív kontrollal (orálisan adott 400 mg moxifloxacin) összehasonlítva egyszeri metilnaltrexon-bromid adagokat (0,15, 0,30 és 0,50 mg/kg) adtak szubkután 207 egészséges önkéntesnek, nem észleltek QT/QTc-megnyúlást és semmilyen, a másodlagos EKG-paraméterekre, illetve hullám-morfológiára gyakorolt hatást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A metilnaltrexon-bromid szubkután beadást követően gyorsan szívódik fel, a plazma csúcskoncentráció (C_{max}) kb. 0,5 óra múlva alakul ki. A C_{max} és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékének emelkedése a 0,15 mg/kg és 0,5 mg/kg közötti dózistartományon belül a dózis emelkedésével arányos. A 0,30 mg/kg szubkután dózis abszolút biohasznosulása a 0,30 mg/kg intravénás dózishoz képest 82%.

Eloszlás

A metilnaltrexon-bromid szöveti megoszlása mérsékelt. A dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban a megoszlási térfogat (V_{ss}) kb. 1,1 l/kg. Egyensúlyi dialízissel mérve a metilnaltrexon-bromid minimálisan kötődik a humán plazmafehérjékhez (11,0 %-15,3 %).

Biotranszformáció

A székletben mért metilnaltrexon-bromid metabolitok mennyisége alapján a metilnaltrexon-bromid mérsékeltén metabolizálódik az embernél. A metabolizmus fő útját a metil-6-naltrexol izomerekké és metilnaltrexon-szulfáttá történő konverzió jelenti. Minden metil-6-naltrexol izomernek valamelyest kisebb az antagonisták aktivitása, mint az anyavegyületé, és a gyógyszer rokonvegyületeinek plazmaexpozíciója alacsony, kb. 8 %. A metilnaltrexon-szulfát egy inaktív metabolit, és a plazmában gyógyszer rokonvegyületeinek kb. 25 %-át teszi ki. A metilnaltrexon-bromid naltrexonná történő N-demetilációja nem jelentős, a beadott dózis 0,06 %-át teszi ki.

Elimináció

A metilnaltrexon-bromid elsősorban változatlan hatóanyag formájában eliminálódik. A dózistól körülbelül a fele választódik ki a vizeletbe, és valamivel kevesebb a székletbe. A terminális diszpozíciós felezési idő ($t_{1/2}$) kb. 8 óra.

Speciális populációk

Májkárosodás

Az enyhe és közepes súlyos májkárosodásnak a metilnaltrexon-bromid szisztémás expozíciójára gyakorolt hatását 8 (Child-Pugh A és B stádiumú) betegnél vizsgálták, egészséges személyekkel összehasonlítva. Az eredmények nem igazolták, hogy a májkárosodásnak jelentősebb hatása lenne a metilnaltrexon-bromid AUC-re vagy C_{max} -ra. A súlyos májkárosodás metilnaltrexon-bromid farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Veseelégtelenség

Egy vizsgálatban, amelyet egyszeri 0,30 mg/kg metilnaltrexon-bromid dózisokat kapó, különböző mértékű veseelégtelenségben szenvedő önkéntesekkel végeztek, kimutatták, hogy a veseelégtelenségnek jelentős hatása van a metilnaltrexon-bromid renális kiürülésére. A metilnaltrexon-bromid renális clearance-e a veseelégtelenség mértékének növekedésével csökken. A súlyos veseelégtelenség 8-9-szeres mértékben csökkentette a metilnaltrexon-bromid renális clearance-ét, de ez a teljes metilnaltrexon-bromid expozíciónak (AUC) csak kétszeres emelkedését eredményezte. A C_{max} nem változott jelentősen. Dialízist igénylő végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőkkel nem végeztek vizsgálatokat.

Gyermekek

Gyermekek populációban nem végeztek vizsgálatokat (lásd 4.2 pont).

Idős populáció

Egy vizsgálatban, amelyben egyszeri és ismételt dózisú, intravénásan adott 24 mg metilnaltrexon-bromid farmakokinetikai profilját hasonlították össze egészséges, fiatal (18-45 éves, n=10), illetve idős (65 éves és idősebb, n=10) személyek esetén, azt találták, hogy az életkor metilnaltrexon-expozícióra gyakorolt hatása csekély. Az idősök esetén megfigyelt átlagos egyensúlyi (steady state) C_{max} 545 ng/ml, az átlagos AUC pedig 412 ng·h/ml volt, amelyek az adott sorrendben 8,1 %-kal, illetve 20 %-kal voltak nagyobbak, mint a fiatal személyeknél mért értékek. Ezért az életkor alapján dózismódosítás nem javasolt.

Nem

Érdemi nemi különbségeket nem figyeltek meg.

Testtömeg

Az egészséges személyek farmakokinetikai adatainak integrált analízise azt mutatta, hogy a metilnaltrexon-bromid mg/kg-ban kifejezett dózis-korrigált expozíciója a testtömeg növekedésével emelkedett. Az átlagos metilnaltrexon-bromid expozíció 0,15 mg/kg dózisonál a 38-114 kg testtömeg-tartományban 179 (139-240) ng·h/ml volt. Ezt a 0,15 mg/kg-os dózis melletti expozíciót egy testtömegfüggő dózismódosítással lehet elérni úgy, hogy 38 kg-tól legfeljebb 62 kg-ig terjedő testtömeg-tartományban 8 mg-os, 62 kg-tól 114 kg-ig terjedő tartományban pedig 12 mg-os dózist alkalmaznak, amely 187 (148-220) ng·h/ml átlagos expozíciót eredményez. Ezen felül az analízis azt mutatta, hogy a 301. és a 302. vizsgálatban résztvevő betegek testtömeg-megoszlása alapján a 38 kg-tól legfeljebb 62 kg-ig terjedő testtömeg-tartományban adott 8 mg-os dózis 0,16 (0,21-0,13) mg/kg-os átlagdózisonak, a 62 kg és 114 kg közötti testtömeg-tartományban adott 12 mg-os dózis pedig 0,16 (0,19-0,11) mg/kg átlagdózisonak felel meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Egyes nemklinikai vizsgálatokban kutyáknál kardiális hatásokat (a Purkinje-rostokban az akciós potenciál megnyúlását vagy a QTc-intervallum megnyúlását) észleltek. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem ismert, mindazonáltal úgy tűnik, hogy az emberi szív káliumion-csatorna (hERG) nem érintett.

Patkányban a Relistor szubkután injekciói 150 mg/kg/nap dózisonál csökkent fertilitást idéznek elő. A legfeljebb 25 mg/kg/nap dózisoknak (a 0,3 mg/kg szubkután dózisonál mért humán expozíció AUC 18-szorosa) nem volt hatásuk a fertilitásra vagy más reprodukciós teljesítményre.

Patkányban és nyúlban nem észleltek teratogenitásra utaló bizonyítékot. Patkányban a Relistor szubkután injekciói 150/100 mg/kg/nap dózisban az utódok súlyának csökkenését eredményezték. A legfeljebb 25 mg/kg/nap dózisoknak (a 0,3 mg/kg szubkután dózisonál mért humán expozíció AUC 18-szorosa) nem volt hatásuk a vajúdsra, az ellésre, az utódok túlélésére és a növekedésre.

Szoptató patkányban a metilnaltrexon-bromid kiválasztódik a tejbe.

A vizsgálatokat fiatal patkányokon és kutyákon végezték. A metilnaltrexon-bromid intravénás adagolását követően a metilnaltrexon-toxicitás tekintetében a fiatal patkányok érzékenyebbek mutatkoztak, mint a felnőtt patkányok. Fiatal patkányoknál 13 hetes intravénás metilnaltrexon-bromid alkalmazás során a nemkívánatos klinikai jelek (convulsiók és nehézlégzéses esetek) olyan adagolás (≥ 3 mg/kg/nap) és expozíciók mellett jelentkeztek (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 5,4-szerese), melyek alacsonyabbak voltak, mint amelyek felnőtt patkányoknál hasonló toxicitást okoztak (20 mg/kg/nap). Nem jelentkezett mellékhatás fiatal patkányoknál 1 mg/kg/nap, vagy felnőtt patkányoknál 5 mg/kg/nap dózisonál (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 1,6-szorosa, illetve 7,8-szerese).

13 hetes intravénás metilnaltrexon-bromid alkalmazás után hasonló metilnaltrexon-bromid toxicitást figyeltek meg mind fiatal, mind felnőtt kutyáknál. Felnőtt és fiatal kutyáknak 20 mg/kg/nap dózisban adott metilnaltrexon-bromid mellett központi idegrendszeri toxicitásra és QTc-intervallum megnyúlására utaló klinikai jeleket figyeltek meg. Nem jelentkezett mellékhatás fiatal patkányoknál 1 mg/kg/nap, vagy felnőtt patkányoknál 5 mg/kg/nap dózisonál (felnőtt embernél a 0,15 mg/kg-os szubkután dózis után kialakuló expozíció [AUC] 44-szerese, illetve 7,8-szerese).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Nátrium-kalcium-edetát
Glicin-hidroklorid
Injekcióhoz való víz
Sósav (a pH beállítására)
Nátrium-hidroxid (a pH beállítására)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 12 mg oldatos injekciót tartalmaz.

Átlátszó, I-es típusú üvegből készült előretöltött fecskendő rozsdamentes acél tűvel, műanyag dugattyúval és kemény, polipropilén tűvédővel.

4, 7, 8 és 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszerkészítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. május 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE (INJEKCIÓS ÜVEG KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg/0,6 ml oldatos injekció
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,6 ml-es injekciós üveg 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.
Az oldatos injekció 20 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz 1 milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db 0,6 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE (INJEKCIÓS ÜVEG KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg/0,6 ml oldatos injekció
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,6 ml-es injekciós üveg 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.
Az oldatos injekció 20 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz 1 milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

2 db 0,6 ml-es injekciós üveg
2 db steril, 1 ml-es injekciós fecskendő, visszahúzódó injekciós tűvel
4 db alkoholos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE (INJEKCIÓS ÜVEG KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg/0,6 ml oldatos injekció
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,6 ml-es injekciós üveg 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.
Az oldatos injekció 20 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz 1 milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

7 db 0,6 ml-es injekciós üveg
7 db steril, 1 ml-es injekciós fecskendő, visszahúzódó injekciós tűvel
14 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 8 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 8 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 8 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 8 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 8 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

7 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 8 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 8 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 8 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

8 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 8 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 8 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 8 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

10 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 8 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 12 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

7 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 12 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

8 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 12 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

10 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/463/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RELISTOR 12 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TÁLCA FEDŐLAPJÁNAK CÍMKESZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bausch Health Ireland Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Bőr alá történő (sc.) beadásra.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

0,6 ml oldat (12 mg metilnaltrexon-bromid)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSEKENDŐ CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE {A CSOMAGOLÁS TÍPUSA}

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Relistor 8 mg injekció
metilnaltrexon-bromid
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TÁLCA FEDŐLAPJÁNAK CÍMKESZÖVEGE (ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 8 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
metilnaltrexon-bromid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bausch Health Ireland Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Bőr alá történő (sc.) beadásra.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

0,4 ml oldat (8 mg metilnaltrexon-bromid)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSEKENDŐ CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Relistor 12 mg injekció
metilnaltrexon-bromid
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A KÖZBENSŐ DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (INJEKCIÓS ÜVEG KISZERELÉS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relistor 12 mg/0,6 ml oldatos injekció
metilnaltrexon-bromid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bausch Health Ireland Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A fecskendőhöz tartozó tű a használat után behúzódik.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Relistor 12 mg/0,6 ml oldatos injekció
metilnaltrexon-bromid
Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,6 ml oldat (12 mg metilnaltrexon-bromid)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Relistor 12 mg/0,6 ml oldatos injekció Metilnaltrexon-bromid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Relistor és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Relistor alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Relistor-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Relistor-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Relistor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Relistor (amelynek hatóanyaga a metilnaltrexon-bromid) a fájdalom csillapítására adott ópiát típusú gyógyszerek belekre gyakorolt mellékhatásait gátolja.

A közepesen erős - erős fájdalmakra adott úgynevezett ópiátok (például morfin vagy kodein) által okozott székrekedés kezelésére való. A betegeknek akkor alkalmazzák, ha a székrekedésre adott egyéb, hashajtónak nevezett gyógyszerek ne hatottak kellőképpen. Az ópiátokat kezelőorvosa írja fel. Kezelőorvosa majd elmondja Önnek, abba kell-e hagynia, illetve folytatnia kell-e szokásos hashajtóinak az alkalmazását, amikor ezt a gyógyszert alkalmazni kezdi.

Ez a gyógyszer felnőtteknél (18 éves korúak és annál idősebbek) alkalmazandó.

2. Tudnivalók a Relistor alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Relistor-t

- ha allergiás a metilnaltrexon-bromidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön vagy kezelőorvosa tudja, hogy bélelzáródása van vagy korábban volt, vagy ha belei olyan állapotban vannak, hogy azonnali sebészi beavatkozás szükséges (melyet orvosának kell megállapítania Önnél).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Relistor alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Ha súlyos, folyamatosan fennálló vagy rosszabbodó hasi tünetei vannak, azonnal értesítse orvosát, mert ezek a bélátfúródás (perforáció) tünetei lehetnek. Lásd a 4. fejezetet.
- Ha Crohn-betegsége vagy gyomor- vagy bélfekélye van
- Ha Relistor alkalmazása után röviddel hányingere van, hány, hidegrázása van, verejtékezik, fáj a hasa és/vagy szapora a szívverése, beszéljen a kezelőorvosával.
- Ha súlyos máj- vagy vesebetegsége van.

- Ha súlyos vagy tartós hasmenés alakul ki (gyakori híg székletürítés), függesse fel a kezelést, és azonnal forduljon orvoshoz.
- Fontos, hogy a közelben legyen mellékhelyiség (és szükség esetén segítség), mert a székletürítés a gyógyszer beadását követő 30 percen belül bekövetkezhet.
- Kérjük, értesítse orvosát, ha új tünetként hasfájást, hányingert (amikor rosszul érzi magát) vagy hányást (amikor ténylegesen rosszul van) tapasztal, vagy a korábbi tünetek rosszabbodnak.
- Kérjük, arról is tájékoztassa orvosát, ha vastagbél-sztómája van (a vastagbélét a hasfalon át vezették ki), vagy hasüregébe egy csövet (peritoneális katéter) ültettek, továbbá vastagbél divertikulózisa (a bélfal apró zsákszerű kítüremkedésével járó kórkép) vagy széklet-beékelődése (széklet impaktáció) van, ezt a gyógyszert ilyen körülmények között körültekintően kell alkalmazni.
- Ha Ön előrehaladott betegsége miatt kap támogató kezelést, ezt a gyógyszert csak korlátozott ideig alkalmazzák, amely rendszerint 4 hónapnál rövidebb.
- Ez a gyógyszer nem használható olyan betegek kezelésére, akiknél a székrekedés nem ópiátok alkalmazásával függ össze. Ha székrekedése volt, mielőtt (fájdalmára) ópiátok szedését kellett elkezdenie, kérjük, mondja el orvosának.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek, mert potenciális kockázatai és előnyei még nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Relistor

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Kezelőorvosa megengedheti egyéb gyógyszerei szedését, beleértve a székrekedés elleni gyógyszereket is.

Terhesség és szoptatás

A metilnaltrexon-bromid terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha terhes, kezelőorvosa dönti el, hogy alkalmazhatja-e a Relistor-t.

Az ezt a gyógyszert alkalmazó nők nem szoptathatnak, mivel nem ismeretes, hogy a metilnaltrexon-bromid kiválasztódik-e az anyatejbe.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ennek a gyógyszernek gyakori mellékhatása a szédülés. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Fontos információk a Relistor egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Relistor-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A hosszú időn át jelentkező fájdalomtól szenvedő betegek esetében (kivéve az előrehaladott betegségben szenvedő, támogató kezelést kapó betegeket) a javasolt dózis 12 mg metilnaltrexon-bromid (0,6 ml oldat), amelyet injekció formájában adnak be szükség szerint a bőr alá, de legalább hetente 4 alkalommal, és naponta legfeljebb egyszer (hetente 7 alkalommal).

Előrehaladott betegség esetén, a javasolt adag a támogató kezelést kapó 38-61 kg-os betegeknek 8 mg metilnaltrexon-bromid (0,4 ml oldat) vagy 62-114 kg-os betegeknek 12 mg (0,6 ml oldat). A készítményt 48 óránként (kétnaponként) alkalmazzák bőr alá adott injekció formájában.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön adagját.

A Relistor-t bőr alá adott (szubkután) injekcióban alkalmazzák (1) a combba, (2) a hasba vagy (3) a felkarba (ha a beteg nem önmagának adja be). (Lásd az ÚTMUTATÓ A RELISTOR INJEKCIÓ ELŐKÉSZÍTÉSÉHEZ ÉS ALKALMAZÁSÁHOZ című pontot a Betegtájékoztató végén).

A székletürítés az injekció beadását követő néhány percen, illetve néhány órán belül bekövetkezhet. Ezért ajánlott, hogy elérhető közelségben mellékhelyiség vagy ágytál legyen.

Ha az előírtnál több Relistor-t alkalmazott

Ha az előírtnál több ilyen gyógyszert alkalmazott (akár túl nagy adagot injekciózott be egy alkalommal, akár egynél több adagot használt fel 24 óra alatt), felálláskor szédülhet, tehát azonnal forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. Mindig legyen Önnél a gyógyszer doboza, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Relistor-t

Ha elfelejtette beadni az adagot, minél előbb forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Relistor alkalmazását

Ha abba akarja hagyni ennek a gyógyszernek az alkalmazását, beszélnie kell orvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A bélfalban jelentkező lyuk (gyomor-bélrendszeri perforáció) keletkezését jelentették Relistor-t alkalmazó betegeknél. A jelenleg rendelkezésre álló adatokból egyelőre nem ismert, hogy ez milyen gyakran következik be. Ha súlyos, vagy nem szűnő hasi fájdalma van, hagyja abba ennek a gyógyszernek az alkalmazását, és azonnal hívja fel kezelőorvosát.

A következők nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 betegből több mint 1-nél fordulhatnak elő. Ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja, ami vagy súlyos, vagy nem szűnik meg, beszélnie kell orvosával:

- hasi fájdalom (gyomor fájdalom),
- émelygés (rosszullét),
- hasmenés (gyakori híg székletürítés),
- bélgázok képződése.

Egyéb gyakori mellékhatások, melyek 10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek:

- szédülés,
- az opiátelvonáshoz hasonló tünetek (a következők bármelyike: fázás, didergés, orrfolyás, verejtékezés, haj-/szőrmeredezés, bőrpír, szapora szívverés)

- az injekció beadása helyén kialakuló reakció (pl. csípő érzés, égő érzés, fájdalom, bőrpír, duzzanat [ödéma]),
- hányás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Relistor-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ezt a gyógyszert csak akkor alkalmazza, ha az oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga, és nem tartalmaz csapadékot vagy szilárd részecskéket.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Relistor

- A készítmény hatóanyaga a metilnaltrexon-bromid. 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz 0,6 ml-es injekciós üvegenként. Az oldatos injekció 20 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz 1 milliliterenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállítására) és nátrium-hidroxid (a pH beállítására).

Milyen a Relistor külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Relistor oldatos injekció, amely színtelen vagy halványsárga színű, és nem tartalmaz csapadékot vagy szilárd részecskéket.

0,6 ml oldatot tartalmaz injekciós üvegenként.

Azok a kiszerelések, amelyek több, mint 1 db injekciós üveget tartalmaznak, belső dobozonként a következőket tartalmazzák: 1 db injekciós üveg, 1 db 1 ml-es injekciós fecskendő, visszahúzódó injekciós tűvel, valamint 2 db alkoholos törlőkendő.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre:

1 db injekciós üveg

2 db injekciós üveget, 2 db visszahúzódó injekciós tűvel ellátott injekciós fecskendőt, valamint 4 db alkoholos törlőkendőt tartalmazó csomagolás (azaz 2 db belső doboz).

7 db injekciós üveget, 7 db visszahúzódó injekciós tűvel ellátott injekciós fecskendőt, valamint 14 db alkoholos törülközőt tartalmazó csomagolás (azaz 7 db belső doboz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bausch Health Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Írország

Gyártó

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA

ul. Wincentego Pola 21

58-500 Jelenia Góra,

Lengyelország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

--

ELLENŐRZŐ KÉRDÉSSOR BETEGEKNEK

Ez a rész fontos kérdéseket tartalmaz, amelyeket Önnek meg kell válaszolnia, mielőtt megkezdene a Relistor alkalmazását, és amíg Relistor-kezelésben részesül.

Ha Ön a következő kérdések közül bármelyikre "nem"-mel felel a kezelés során, kérjük, forduljon kezelőorvosához, a szakszemélyzethez vagy gyógyszerészéhez.

1. Részesül-e Ön ópiát-kezelésben (pl. morfin vagy kodein) a betegsége miatt?
2. Eltelt már 48 óra vagy hosszabb idő az utolsó székletürítés óta?
3. Tisztában van Ön az öninjekciózás technikájával, vagy megbeszélte ezt az kezelőorvosával (vagy a szakszemélyzettel, illetve gyógyszerészével)?
4. Kellőképpen mozgásképes Ön ahhoz, hogy elérjen a mellékhelyiségbe, vagy van Önnek olyan gondozója, aki segítséget tud nyújtani?
5. Megvan Önnek a körzeti ápoló vagy a szakrendelő telefonszáma?

ÚTMUTATÓ A RELISTOR INJEKCIÓ ELKÉSZÍTÉSÉHEZ ÉS ALKALMAZÁSÁHOZ

Ez a fejezet az alábbi alfejezetekből áll:

Bevezetés

1. lépés: Általános előkészületek az injekció beadására
2. lépés: Az injekciós fecskendő előkészítése
3. lépés: A beadási hely kiválasztása és előkészítése
- 4a. lépés: A Relistor beadása a csomagolásban lévő automatikusan visszahúzódó injekciós tűvel ellátott injekciós fecskendővel
- 4b. lépés: A Relistor injekciós oldat beadása egy hagyományos injekciós fecskendővel és injekciós tűvel
5. lépés: A kellékek megsemmisítése

Bevezetés

Az alábbi útmutató a Relistor beadását ismerteti. Kérjük, alaposan olvassa át az útmutatót és kövesse azt lépésről lépésre. Kezelőorvosa, a szak személyzet, vagy gyógyszerésze ismerteti majd az öninjekciózás technikáját. Addig ne kísérelje meg az injekció beadását, amíg nem biztos benne, hogy megértette annak mikéntjét. Ez az injekció ugyanabban a fecskendőben nem keverhető más gyógyszerekkel.

Ön vagy egy olyan csomagot kap, mely tartalmaz egy belső dobozt, minden, a beadáshoz szükséges eszközzel, vagy olyat, mely 1 db injekciós üveget tartalmaz. Ha csak 1 db injekciós üveget kap, be kell szereznie alkoholos törlőkendőket és egy injekciós fecskendőt.

1. lépés: Általános előkészületek az injekció beadására

1. Válasszon egy sima, tiszta, jól megvilágított munkafelületet, ahol el tudja helyezni a Relistor doboz tartalmát. Biztosítson elegendő időt az injekció beadásához.
2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.



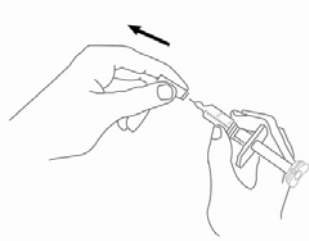
3. Készítse össze az injekcióhoz szükséges kellékeket. Ezek közé tartozik a Relistor injekciós üveg, az 1 ml-es injekciós fecskendő (visszahúzódó tűvel vagy a nélkül), 2 db alkoholos törlőkendő és egy vattacsomó, illetve gézlap.
4. Győződjön meg arról, hogy az injekciós üvegben lévő oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga, és nem tartalmaz csapadékot vagy szilárd részecskéket. Ha nem ilyen, ne használja fel az oldatot. Forduljon segítségért gyógyszerészéhez, a szak személyzethez vagy orvosához.

2. lépés: Az injekciós fecskendő előkészítése

1. Távolítsa el az injekciós üveg műanyag védőkupakját.



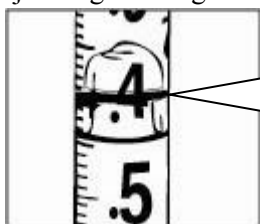
2. Alkoholos törlőkendővel törölje le az injekciós üveg gumidugóját, majd helyezze az üveget a sima felszínű munkafelületre. A továbbiakban ne érjen hozzá a gumidugóhoz!
3. Vegye fel a fecskendőt a munkafelületről. Egyik kezével tartsa a fecskendőt, míg a másikkal egyenes mozdulattal húzza le a tűről a tűvédőt. Rakja le a tűvédőt a munkafelületre. NE érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy az bármilyen más felülettel érintkezzen.



Óvatosan húzza vissza a dugattyút a fecskendőn lévő 0,4 ml-es jelzésig a 8 mg-os, vagy a 0,6 ml-es jelzésig a 12 mg-os Relistor adaghoz. Kezelőorvosa, a szakszemélyzet vagy gyógyszerésze elfogja mondani, mekkora adagot rendeltek Önnek, és milyen gyakran kell alkalmaznia. Az előrehaladott betegség miatt támogató kezelést kapó betegeknél a szokásos adagolást az alábbi táblázat mutatja. A készítményt általában 48 óránként (kétnaponként) alkalmazzák bőr alá adott injekció formájában.

<u>A beteg testtömege kg-ban</u>	<u>A fecskendő töltése ml jelzésig (adagolás)</u>
Kevesebb, mint 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0,4 ml (8 mg)
62-114 kg	0,6 ml (12 mg)
Több, mint 114 kg	0,15 mg/kg

Azoknál a betegeknél, akik hosszú ideig jelentkező fájdalomtól szenvednek (kivéve az előrehaladott betegség miatt támogató kezelést kapó betegeket), töltsse fel a fecskendőt a 0,6 ml jelzésig a 12 mg Relistor esetében.



Óvatosan húzza vissza a dugattyút a megfelelő szintjelzésig a fecskendőn (pl. 0,4 ml, ha 8 mg az előírt adag).

4. Egyenes mozdulattal szűrje be a tűt az injekciós üveg dugójának közepébe. Ne oldalról szúrjon, mert a tű elhajolhat vagy eltörhet. Másik kezével tartsa az injekciós üveget a munkafelületen, hogy ne csúszhasson el. Enyhe ellenállást fog érezni, amint a tű áthatol a dugón. Nézze meg, hogy látja-e a tű hegyét az injekciós üveg belsejében.



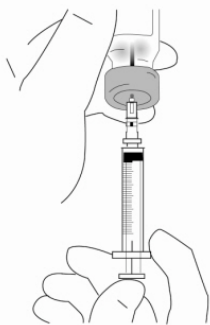
5. Ahhoz, hogy kinyomja a fecskendőből a levegőt, nyomja lefelé a dugattyút, így a fecskendőből az injekciós üvegbe juttatja a levegőt.



6. Ha visszahúzódó injekciós tűvel ellátott injekciós fecskendőt használja, NE NYOMJA LE TELJESEN A DUGATTYÚT. Ha ellenállást érez, ne nyomja tovább a dugattyút. Ha teljesen

lenyomja a dugattyút, kattanást fog hallani. Ez arra utal, hogy a biztonsági szerkezet működésbe lépett, és a tű visszahúzódik a fecskendőbe. Ha ez bekövetkezne, dobja el a készítményt, és kezdje előlről az eljárást egy másik injekciós üveggel és fecskendővel.

A tű továbbra is az injekciós üvegben tartva fordítsa az üveget fejjel lefelé. Tartsa a fecskendőt szemmagasságba úgy, hogy láthassa az adagolás-jelzéseket, és győződjön meg arról, hogy a tű vége mindvégig a folyadékban van. Lassan húzza le a dugattyút a 0,4 ml-es vagy a 0,6 ml-es jelzésig, illetve ahogy a javaslat szól, attól függően, mekkora adagot rendelt Önnek kezelőorvosa, a szak személyzet vagy gyógyszerésze. Amikor a fecskendő kellőképpen megtelt, az injekciós üvegben még észlelhet bizonyos mennyiségű folyadékot és légbuborékokat. Ez normális jelenség.

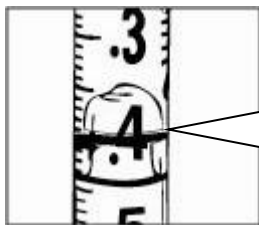


7. A tű továbbra is a fejjel lefelé fordított injekciós üveg belsejében tartva ellenőrizze, hogy vannak-e légbuborékok a fecskendőben. Enyhén ütögesse a fecskendőt, hogy az összes légbuborék a fecskendő csúcsához szálljon. Továbbra is tartsa a fecskendőt az injekciós üveg felé. Lassan tolja felfelé a dugattyút mindaddig, amíg az összes légbuborékot el nem távolította. Ha oldatot is visszafecskendezett az injekciós üvegbe, lassan húzza vissza a dugattyút, hogy a megfelelő mennyiségű oldat ismét a fecskendőbe kerüljön. Lehetséges, hogy a fecskendő biztonsági kivitele miatt egy kisméretű légbuborék nem eltávolítható. Emiatt nem kell aggódni, mivel ez nem befolyásolja az adagolás pontosságát, illetve nem jelent kockázatot az Ön egészsége szempontjából.



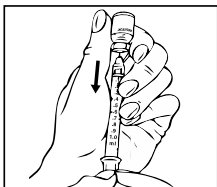
Ütögesse meg a felfelé tartott fecskendőt, majd nyomja ki a légbuborékokat a dugattyúval.

8. Mindig bizonyosodjon meg arról, hogy a megfelelő adag van a fecskendőben. Ha bizonytalan, kérjük, beszéljen kezelőorvosával, a szak személyzettel vagy gyógyszerészével.



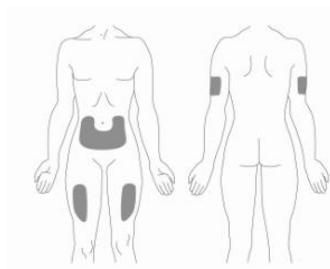
Ellenőrizze a megfelelő adagszintet a fecskendőn (pl. 0,4 ml, ha 8 mg az előírt adag).

9. Húzza ki a fecskendőt és a tűt az injekciós üvegből. A tűt hagyja továbbra is rajta a fecskendőn. Ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy az bármivel is érintkezzen. Ha egyszer a gyógyszert a fecskendőbe felszívta, 24 órán belül fel kell használni, mert a Relistor-ra hatást gyakorol a fény, és esetleg nem a megfelelő módon fejt ki hatását, ha 24 óránál tovább a fecskendőben hagyják.

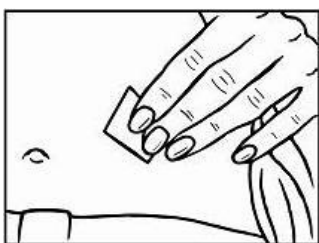


3. lépés: A beadási hely kiválasztása és előkészítése

1. A Relistor injekció beadásának három ajánlott testtája: (1) a comb, (2) a has vagy (3) a felkar (ha a beteg nem önmagának adja be).

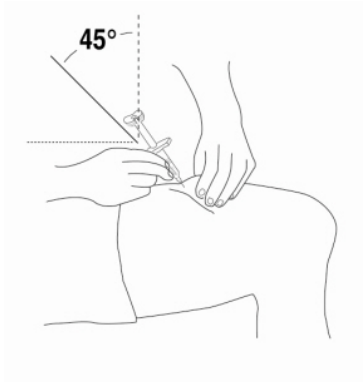


2. Minden injekció beadásakor javasolt egy újabb beadási helyet keresni. Kerülje az injekcióknak a korábbival pontosan azonos helyre történő, ismételt beadását. Ne adja be az injekciót olyan területekre, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy kemény. Kerülje azokat a területeket, ahol hegek vagy a bőr meggyulladását jelző világos csíkok (striák) vannak.
3. A Relistor beadására szolgáló bőrterület előkészítéséhez alkoholos törlőkendővel törölje le a bőrt. **AZ INJEKCIÓ BEADÁSÁIG NE ÉRINTSE MEG ÚJRA EZT A TERÜLETET.** Hagyja, hogy a bőr az injekció beadása előtt a levegőn megszáradjon.



4a. lépés: A Relistor beadása a csomagolásban lévő automatikusan visszahúzódó injekciós tűvel ellátott injekciós fecskendővel

1. Miközben az oldattal teli fecskendőt a tűvel felfelé tartja, ismételten ellenőrizze a légbuborékokat. Ha buborékokat észlel, lágyan ütögesse a fecskendőt az ujjával mindaddig, amíg a buborékok fel nem emelkednek a fecskendő végéhez. Lassan nyomja felfelé a dugattyút, hogy kinyomja a légbuborékokat a fecskendőből.
2. Tartsa a fecskendőt egyik kezében úgy, mint egy golyóstollat. A másik kezével lágyan csípje az ujjai közé a megtisztított bőrfelületet, és tartsa határozottan.
3. Gyors, rövid mozdulattal, teljes hosszában nyomja a tűt kissé megdöntve (45 fokos szögben) a bőrbe.

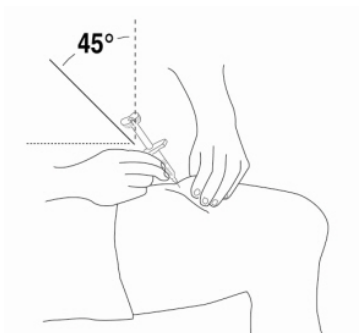


4. Ahhoz, hogy beinjekciózza a Relistor-t, a tű benyomását követően engedje el a bőrt, és lassan, teljesen nyomja be a dugattyút, egészen addig, míg a fecskendő teljesen ki nem ürül, és egy kattanást nem hall.
5. Amikor egy kattanást hall, az azt jelenti, hogy a fecskendő teljes tartalmát beinjekciózta. A tű ekkor automatikusan visszahúzódik a bőrből, és a tűvédőbe kerül. Az injekció beadási helyén csekély vérzés előfordulhat. Az injekció beadási helyére egy vattacsomót vagy gézlapot nyomhat. Ne dörzsölje az injekció helyét. Szükség esetén le is ragaszthatja egy tapasszal az injekció helyét.



4b. lépés: A Relistor injekciós oldat beadása egy hagyományos injekciós fecskendővel és injekciós tűvel

1. Miközben az oldattal teli fecskendőt a tűvel felfelé tartja, ismételten ellenőrizze a légbuborékokat. Ha buborékokat észlel, lágyan ütögesse a fecskendőt az ujjával mindaddig, amíg a buborékok fel nem emelkednek a fecskendő végéhez. Lassan nyomja felfelé a dugattyút, hogy kinyomja a légbuborékokat a fecskendőből.
2. Tartsa a fecskendőt egyik kezében úgy, mint egy golyóstollat. A másik kezével lágyan csípje az ujjai közé a megtisztított bőrfelületet, és tartsa határozottan.
3. Gyors, rövid mozdulattal, teljes hosszában nyomja a tűt kissé megdőntve (45 fokos szögben) a bőrbe.



4. A tű benyomását követően engedje el a bőrt, és lassan nyomja be teljesen a dugattyút, hogy beinjekciózza a Relistor-t.

- Amint a fecskendő kiürült, gyors mozdulattal húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy ezt ugyanabban a szögben végezze, mint ahogyan a tűt a bőrbe szúrta. Az injekció beadási helyén csekély vérzés előfordulhat. Az injekció beadási helyére egy vattacsomót vagy gézlapot nyomhat. Ne dörzsölje az injekció helyét. Szükség esetén le is ragaszthatja egy tapasszal az injekció helyét.



5. lépés: A kellékek megsemmisítése

A kupakkal lezárt fecskendőt, illetve a fecskendőt és tűt SOHA nem szabad újból felhasználni. SOHA ne helyezze vissza a tűvédőt a tűre. A kupakkal lezárt fecskendőt, illetve a fecskendőt és tűt egy olyan zárható gyűjtőedényben tárolja, mely nem szűrődik át, és kezelőorvosa, a szakszemélyzet vagy a gyógyszerész utasításai szerint semmisítse meg.

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára
Relistor 8 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Relistor 12 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Metilnaltrexon-bromid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Relistor és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Relistor alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Relistor-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Relistor-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Relistor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Relistor (amelyenek hatóanyaga a metilnaltrexon-bromid) a fájdalom csillapítására adott ópiát típusú gyógyszerek belekre gyakorolt mellékhatásait gátolja.

A közepesen erős - erős fájdalmakra adott úgynevezett ópiátok (például morfin vagy kodein) által okozott székrekedés kezelésére való A betegeknek akkor alkalmazzák, ha a székrekedésre adott egyéb, hashajtónak nevezett gyógyszerek ne hatottak kellőképpen. Az ópiátokat kezelőorvosa írja fel. Kezelőorvosa majd elmondja Önnek, abba kell-e hagynia, illetve folytatnia kell-e szokásos hashajtóinak az alkalmazását, amikor ezt a gyógyszert alkalmazni kezdi.

Ez a gyógyszer felnőtteknél (18 éves korúak és annál idősebbek) alkalmazandó.

2. Tudnivalók a Relistor alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Relistor-t

- ha allergiás a metilnaltrexon-bromidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön vagy kezelőorvosa tudja, hogy volt vagy jelenleg bélelzáródása van, vagy ha belei olyan állapotban vannak, hogy azonnali sebészi beavatkozás szükséges (melyet orvosának kell megállapítania Önnél).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Relistor alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Ha súlyos, folyamatosan fennálló vagy rosszabbodó hasi tünetei vannak, azonnal értesítse orvosát, mert ezek a bélátfúródás (perforáció) tünetei lehetnek. Lásd 4. fejezet.
- Ha Crohn betegsége vagy gyomor-bélfekélye van
- Ha Relistor alkalmazása után röviddel émelyeg, hány, reszket, izzad, fáj a hasa és/vagy szapora a szívverése, beszéljen a kezelőorvosával.
- Ha súlyos máj- vagy vesebetegsége van.

- Ha súlyos vagy tartós hasmenés alakul ki (gyakori híg székletürítés), függesse fel a kezelést, és azonnal forduljon orvoshoz.
- Fontos, hogy a közelben legyen mellékhelyiség (és szükség esetén segítség), mert a székletürítés a gyógyszer beadását követő 30 percen belül bekövetkezhet.
- Kérjük, értesítse orvosát, ha új tünetként hasfájást, hányingert (amikor rosszul érzi magát) vagy hányást (amikor ténylegesen rosszul van) tapasztal, vagy a korábbi tünetek rosszabbodnak.
- Kérjük, arról is tájékoztassa orvosát, ha vastagbél-sztómája van (a vastagbélét a hasfalon át vezették ki), vagy hasüregebe egy csövet (peritoneális katéter) ültettek, továbbá vastagbél divertikulózisa (a bélfal apró zsákszerű kítüremkedésével járó kórkép) vagy széklet-beékelődése (széklet impaktáció) van, ezt a gyógyszert ilyen körülmények között körültekintően kell alkalmazni.
- Ha Ön előrehaladott betegsége miatt kap támogató kezelést, ezt a gyógyszert csak korlátozott ideig alkalmazzák, amely rendszerint 4 hónapnál rövidebb.
- Ez a gyógyszer nem használható olyan betegek kezelésére, akiknél a székrekedés nem ópiátok alkalmazásával függ össze. Ha székrekedése volt, mielőtt (fájdalmára) ópiátok szedését kellett elkezdenie, kérjük, mondja el orvosának.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek, mert potenciális kockázatai és előnyei még nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Relistor

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Kezelőorvosa megengedheti egyéb gyógyszerei szedését, beleértve a székrekedés elleni gyógyszereket is.

Terhesség és szoptatás

A metilnaltrexon-bromid terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert, Ha terhes, kezelőorvosa dönti el, hogy alkalmazhatja-e a Relistor-t.

Az ezt a gyógyszert alkalmazó nők nem szoptathatnak, mivel nem ismeretes, hogy a metilnaltrexon-bromid kiválasztódik-e az anyatejbe.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ennek a gyógyszernek gyakori mellékhatása a szédülést. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Fontos információk a Relistor egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Relistor-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A hosszú időn át jelentkező fájdalomtól szenvedő betegek esetében (kivéve az előrehaladott betegségben szenvedő, támogató kezelést kapó betegeket) a javasolt dózis 12 mg metilnaltrexon-bromid (0,6 ml oldat), amelyet injekció formájában adnak be szükség szerint a bőr alá, de legalább hetente 4 alkalommal, és naponta legfeljebb egyszer (hetente 7 alkalommal).

A 8 mg előretöltött fecskendőt csak akkor alkalmazzák ezeknek a betegeknek a kezelésére, ha a dózist egyéb betegség miatt csökkenteni kell.

Előrehaladott betegség esetén, a javasolt adag a támogató kezelést kapó 38-61 kg-os betegeknek 8 mg metilnaltrexon-bromid (0,4 ml oldat) vagy 62-114 kg-os betegeknek 12 mg (0,6 ml oldat). A készítményt 48 óránként (kétnaponként) alkalmazzák bőr alá adott injekció formájában.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön adagját.

Ha az Ön testtömege 38 kg-nál kevesebb vagy 114 kg-nál több, akkor a Relistor injekciós üveget kell alkalmaznia, mivel ezekből az előretöltött fecskendőkből nem lehet a helyes adagot megfelelően beadni.

A Relistor-t bőr alá adott (szubkután) injekcióban alkalmazzák (1) a combba, (2) a hasba vagy (3) a felkarba (ha a beteg nem önmagának adja be). (Lásd az ÚTMUTATÓ A RELISTOR INJEKCIÓ ELŐKÉSZÍTÉSÉHEZ ÉS ALKALMAZÁSÁHOZ című pontot a Betegtájékoztató végén).

A székletürítés az injekció beadását követő néhány percen, illetve néhány órán belül bekövetkezhet. Ezért ajánlott, hogy elérhető közelségben mellék helyiség vagy ágytál legyen.

Ha az előírtnál több Relistor-t alkalmazott

Ha az előírtnál több ilyen gyógyszert alkalmazott (akár túl nagy adagot injekciózott be egy alkalommal, akár egynél több adagot használt fel 24 óra alatt), felálláskor szédülhet, tehát azonnal forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. Mindig legyen Önnél a gyógyszer doboza, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Relistor-t

Ha elfelejtette beadni az adagot, minél előbb forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Relistor alkalmazását

Ha abba akarja hagyni ennek a gyógyszernek az alkalmazását, beszélnie kell orvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A bélfalban jelentkező lyuk (gyomor-bélrendszeri perforáció) keletkezését jelentették Relistor-t alkalmazó betegeknél. A jelenleg rendelkezésre álló adatokból egyelőre nem ismert, hogy ez milyen gyakran következik be. Ha súlyos, vagy nem szűnő hasi fájdalma van, hagyja abba ennek a gyógyszernek az alkalmazását, és azonnal hívja fel kezelőorvosát.

A következők nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 betegből több mint 1-nél fordulhatnak elő. Ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja, ami vagy súlyos, vagy nem szűnik meg, beszélnie kell orvosával:

- hasi fájdalom (gyomor fájdalom),
- émelygés (rosszullét),
- hasmenés (gyakori híg székletürítés),
- bélgázok képződése.

Egyéb gyakori mellékhatások, melyek 10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek:

- szédülés,
- az opiátelvonáshoz hasonló tünetek (a következők bármelyike: fázás, didergés, orrfolyás, verejtékezés, haj-/szőrmeredezés, bőrpír, szapora szívverés)
- az injekció beadása helyén kialakuló reakció (pl. csípő érzés, égő érzés, fájdalom, bőrpír, duzzanat [ödéma])
- hányás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Relistor-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a tálcán és az előretöltött fecskendő címkéjén feltüntetett lejáratási idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Ezt a gyógyszert csak akkor alkalmazza, ha az oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga, és nem tartalmaz csapadékot vagy szilárd részecskéket.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Relistor

- A készítmény hatóanyaga a metilnaltrexon-bromid. 8 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz 0,4 ml-es fecskendőnként. 12 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz 0,6 ml-es fecskendőnként. Az oldatos injekció 20 mg metilnaltrexon-bromidot tartalmaz 1 milliliterenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, nátrium-kalcium-edetát, glicin-hidroklorid, injekcióhoz való víz, sósav (a pH beállítására) és nátrium-hidroxid (a pH beállítására).

Milyen a Relistor külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Relistor oldatos injekció, amely színtelen vagy halványsárga színű, és nem tartalmaz csapadékot vagy szilárd részecskéket.

Az alábbi kiserelések állnak rendelkezésre:

4, 7, 8 vagy 10 db tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőt tartalmazó csomag.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

ELLENŐRZŐ KÉRDÉSSOR BETEGEKNEK

Ez a rész fontos kérdéseket tartalmaz, amelyeket Önnek meg kell válaszolnia, mielőtt megkezdene a Relistor alkalmazását, és amíg Relistor-kezelésben részesül.

Ha Ön a következő kérdések közül bármelyikre "nem"-mel felel a kezelés során, kérjük, forduljon kezelőorvosához, a szakszemélyzethez vagy gyógyszerészéhez.

1. Részesül-e Ön ópiát-kezelésben (pl. morfin vagy kodein) a betegsége miatt?
2. Eltelt már 48 óra vagy hosszabb idő az utolsó székletürítés óta?
3. Tisztában van Ön az öninjekciózás technikájával, vagy megbeszélte ezt az kezelőorvosával (vagy a szakszemélyzettel, illetve gyógyszerészével)?
4. Kellőképpen mozgásképes Ön ahhoz, hogy elérjen a mellékhelyiségbe, vagy van Önnek olyan gondozója, aki segítséget tud nyújtani?
5. Megvan Önnek a körzeti ápoló vagy a szakrendelő telefonszáma?

ÚTMUTATÓ A RELISTOR INJEKCIÓ ELKÉSZÍTÉSÉHEZ ÉS ALKALMAZÁSÁHOZ

Ez a fejezet az alábbi alfejezetekből áll:

Bevezetés

1. lépés: Előkészületek az injekció beadására
2. lépés: A beadási hely kiválasztása és előkészítése
3. lépés: A Relistor befecskendezése az előretöltött fecskendőből
4. lépés: A kellékek megsemmisítése

Bevezetés

Az alábbi instrukciók elmagyarázzák, hogyan készítse elő és adja be a Relistor injekciót az előretöltött fecskendőt használva. Kérjük, alaposan olvassa át, és kövesse lépésről lépésre. Kezelőorvosa, a szakszemélyzet vagy gyógyszerésze ismerteti majd az öninjekciózás technikáját. Addig ne kísérelje meg az injekció beadását, amíg nem biztos benne, hogy megértette, hogyan kell azt elkészíteni és beadni.

Fontos figyelmeztetések:

- Ne használjon egy Relistor előretöltött fecskendőt egynél többször, még akkor sem, ha a fecskendőben marad gyógyszer.
- Biztonságosan semmisítse meg a Relistor előretöltött fecskendőt a használat után (4. lépés).
- A tű által okozott sérülés elkerülése érdekében ne tegye vissza a tűvédőt a használt tűre.

Készítse össze az injekcióhoz szükséges kellékeket:

1. Relistor előretöltött fecskendő
2. alkoholos törlőkendő
3. vattacsomó vagy géz
4. tapasz

1. lépés: Előkészületek az injekció beadására

1. Válasszon egy sima, tiszta, jól megvilágított munkafelületet, ahol el tudja helyezni a Relistor doboz tartalmát. Biztosítson elegendő időt az injekció beadásához.
2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.



3. Nézze meg az előretöltött fecskendőt. Bizonyosodjon meg arról, hogy az előretöltött fecskendő címkéjén látható dózis megegyezik azzal, amit az kezelőorvosa rendelt Önnek.



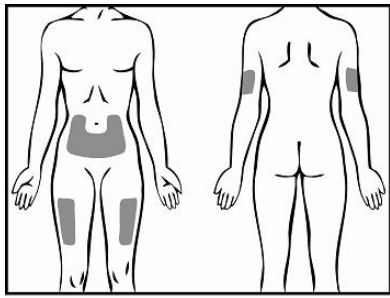
4. Győződjön meg arról, hogy az előretöltött fecskendőben lévő oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga, és nem tartalmaz szilárd részecskéket. Ha nem ilyen, ne használja fel az oldatot, és értesítse a szak személyzet, kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

5. Egyik kezével tartsa az előretöltött fecskendő tartályát erősen, míg a másikkal egyenes mozdulattal húzza le a tűről a tűvédőt. Ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy az bármihez is hozzáérjen.



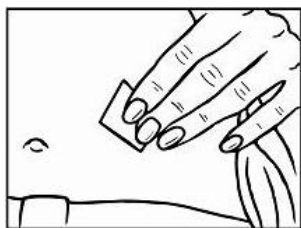
2. lépés: A beadási hely kiválasztása és előkészítése

1. A Relistor injekció beadásának három ajánlott testtája: (1) a comb, (2) a has vagy (3) a felkar (ha a beteg nem önmagának adja be).



2. Minden injekció beadásakor javasolt egy újabb beadási helyet keresni. Kerülje az injekcióknak a korábbival pontosan azonos helyre történő, ismételt beadását. Ne adja be az injekciót olyan területekre, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy kemény. Kerülje azokat a területeket, ahol hegek vagy a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak.

3. Egy alkoholos törölkendővel tisztítsa meg a felületet, ahová az injekciót adja, és hagyja megszáradni azt. Az injekció beadásáig ne érintse meg újra ezt a területet.



3. lépés: A Relistor befecskendezése az előretöltött fecskendőből

1. Tartsa a fecskendőt egyik kezében, mint egy golyóstollat. A másik kezével lágyan csípje az ujjai közé a megtisztított bőrfelületet, és tartsa határozottan.



2. Gyors, rövid mozdulattal, teljes hosszában nyomja a tűt kissé megdöntve (45 fokos szögben) a bőrbe.



3. A tű benyomását követően engedje el a bőrt, és lassan nyomja be teljesen a dugattyút, amíg az előretöltött fecskendő ki nem ürül.



4. Gyors mozdulattal húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy ezt ugyanabban a szögben végezze, mint ahogyan a bőrbe szúrta. Vegye le ujját a dugattyúról, hogy a tűsapka elfedhesse a tűt. Az injekció beadási helyén csekély vérzés előfordulhat.



5. Az injekció beadási helyére egy vattacsomót vagy gézlapot nyomhat. Ne dörzsölje az injekció helyét. Szükség esetén le is ragaszthatja egy tapasszal az injekció helyét.



4. lépés: A kellékek megsemmisítése

Az előretöltött fecskendőt **SOHA** nem szabad újból felhasználni. **SOHA** ne helyezze vissza a tűvédőt a tűre. Az előretöltött fecskendőt kezelőorvosa, a szakszemélyzet vagy a gyógyszerész utasításai szerint semmisítse meg.

Helyezze az előretöltött fecskendőt egy zárható és szűrásbiztos tartályba. Használhat tűtartó megsemmisítő dobozt (mint pl. sárga veszélyes hulladék gyűjtő). Kérdezze meg kezelőorvosát, egy szakszemélyzet vagy gyógyszerészét a gyűjtődoboz helyes megsemmisítéséről. Lehetnek olyan helyi jogszabályok, melyek a használt tűk és fecskendők megsemmisítésére vonatkoznak.