

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,6 ml buteliuke yra 12 mg metilnaltreksono bromido.
Viename ml tirpalo yra 20 mg metilnaltreksono bromido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas, iš esmės be matomų dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Relistor skirtas 18 metų ir vyresnių suaugusių pacientų opioidų sukkelto vidurių užkietėjimo gydymui, kai atsakas į vidurių laisvinamuosius vaistinius preparatus buvo nepakankamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, kenčiantiems lėtinį skausmą (išskyrus paliatyvios slaugos pacientus, sergančius progresavusia liga)

Rekomenduojama metilnaltreksono bromido dozė yra 12 mg (0,6 ml tirpalo) po oda, kai reikia, skiriant mažiausiai 4 dozes per savaitę, iki karto per parą (7 dozės per savaitę).

Šiems pacientams gydymą įprastais vidurių laisvinamaisiais vaistiniaisiais preparatais reikia nutraukti, kai pradedamas gydymas Relistor (žr. 5.1 skyrių).

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga (paliatyvios slaugos pacientams)

Rekomenduojama metilnaltreksono bromido dozė yra 8 mg (0,4 ml tirpalo) (pacientams, sveriantiems 38–61 kg) arba 12 mg (0,6 ml tirpalo) (pacientams, sveriantiems 62–114 kg).

Paprastai leidžiama viena dozė kas antrą parą. Dozes galima švirkšti ir su ilgesnėmis pertraukomis, pagal klinikinį poreikį.

Pacientams gali būti iš eilės kas 24 valandas leidžiamos dvi dozės tik tada, jei nebuvo atsako (žarnyno peristaltikos) į prieš parą skirtą dozę.

Pacientams, kurių svoris yra už minėtų svorio diapazonų ribų, turi būti leidžiama 0,15 mg/kg kūno svorio dozė. Injekcijos turi būti šioms pacientams reikia skaičiuoti taip:

Dozė (ml) = paciento svoris (kg) x 0,0075

Pacientams, kuriems taikoma paliatyvi slauga, įprastas gydymas vidurių laisvinamaisiais preparatais papildomas vaistiniu preparatu Relistor (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvų žmonių populiacija

Dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min), metilnaltreksono bromido dozę reikia sumažinti nuo 12 mg iki 8 mg (0,4 ml tirpalo), kai jie sveria 62–114 kg. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas ir kurių svoris yra už 62–114 kg svorio diapazono ribų (žr. 5.2 skyrių), apskaičiuotą mg/kg kūno svorio dozę reikia sumažinti 50 %. Šiems pacientams reikia vartoti Relistor, tiekiamą flakonais, o ne užpildytais švirkštais. Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas paskutinės stadijos inkstų veiklos sutrikimas ir kuriems atliekama hemodializė, nėra; šiems pacientams metilnaltreksono bromido vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasė), nėra; šiems pacientams metilnaltreksono bromido vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Metilnaltreksono bromido saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirtas. Duomenų nėra..

Vartojimo metodas

Relistor leidžiamas po oda.

Injekcijos vietą rekomenduojama keisti. Nerekomenduojama preparato švirkšti tose vietose, kur oda yra jautri, pažeista kraujosruvų, paraudusi ar sukietėjusi. Reikia vengti švirkšti srityse, kuriose yra randų ar strijų.

Relistor rekomenduojama švirkšti trijose kūno vietose: šlaunų, pilvo ir žastų srityse.

Relistor galima švirkšti neatsižvelgiant į maisto vartojimą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientus, kuriems nustatyta arba įtariama mechaninė virškinimo trakto obstrukcija, arba pacientams, kuriems yra padidinta rizika obstrukcijai pasikartoti arba pacientams, kuriems yra ūminė chirurginė pilvo liga, dėl galimos virškinimo trakto perforacijos, gydyti metilnaltreksono bromidu draudžiama.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Simptomų sunkumas ir pablogėjimas

Pacientai turi būti informuoti, kad reikia nedelsiant pranešti apie sunkius, nuolatinius ir (arba) stiprėjančius simptomus.

Pacientai turi būti informuoti, kad gydymo metu atsiradus sunkiam ar nepraeinančiam viduriavimui, reikia nutraukti gydymą metilnaltreksono bromidu ir kreiptis į savo gydytoją.

Su opioidų vartojimu nesusijęs vidurių užkietėjimas

Metilnaltreksono bromido aktyvumas tirtas pacientams, kuriems nustatytas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas. Todėl Relistor negalima gydyti pacientų, kuriems nustatytas su opioidų vartojimu nesusijęs vidurių užkietėjimas.

Greita išsitsuštinimo pradžia

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad gydymas metilnaltreksono bromidu gali greitai (vidutiniškai per 30-60 minučių) sukelti išsitsuštinimą.

Gydymo trukmė

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga

Gydymas metilnaltreksono bromidu nebuvo tirtas su suaugusiais pacientais, sergančiais progresavusia liga, klinikiniuose tyrimuose ilgiau nei 4 mėnesius ir todėl jį vartoti reikia ribotą laiko tarpą (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas

Metilnaltreksono bromido nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba dializės reikalaujantis paskutinės stadijos inkstų veiklos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto (VT) ligos ir VT perforacija

Pacientams, kuriems nustatyta virškinimo trakto pažeidimų arba tokių pažeidimų įtariama, metilnaltreksono bromido turi būti vartojama atsargiai.

Metilnaltreksono bromido vartojimas pacientams, kuriems atlikta kolostomija arba į pilvaplėvę įvestas kateteris, kurie serga aktyvia divertikulioze arba vidurių užkietėjimu, netirtas. Todėl šiems pacientams Relistor galima skirti tik atsargiai.

Po metilnaltreksono bromido patekimo į rinką gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos atvejus pacientams, pavartojusiems šio vaistinio preparato ir kuriems buvo sutrikimų, kurie gali būti susiję su lokaliu ar difuziniu virškinimo trakto sienelių struktūrinio vientisumo sumažėjimu (pvz., pepsinė opa, pseudoobstrukcija (Ogilvie sindromas), divertikulinė liga, infirtraciniai virškinamojo trakto piktybiniai navikai ar peritoninės metastazės). Turi būti atsižvelgtą į bendrą naudos ir rizikos santykį, skiriant metilnaltreksono bromido pacientams, kuriems yra tokios ar kitos būklės, kurios gali pažeisti virškinimo trakto sienelės vientisumą (pvz., Krono liga). Pacientus reikia stebėti dėl stipraus, nuolatinio ar sustiprėjusio pilvo skausmo. Jei šie simptomai pasireiškia, metilnaltreksono bromido vartojimą reikia nutraukti.

Opioidų nutraukimas

Simptomai būdingi opioidų nutraukimui, tokie kaip padidėjęs prakaitavimas, šaltkrėtis, vėmimas, pilvo skausmas, širdies plakimo jausmas ir karščio pylimas pasireiškė pacientams gydytiems metilnaltreksono bromidu. Pacientams, kuriems yra kraujo smegenų barjero pažeidimų, gali būti padidinta opioidų nutraukimo ir (arba) susilpnėjusios analgezijos rizika. Į tai turi būti atsižvelgiama, kai metilnaltreksono bromido skiriama tokiems pacientams.

Natrio kiekis

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. iš esmės sudėtyje natrio nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metilnaltreksono bromidas neturi įtakos citochromo P450 (CYP) izofermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai. Metilnaltreksono bromidas yra minimaliai metabolizuojamas CYP izofermentų. *In vitro* metabolizmo tyrimai rodo, kad metilnaltreksono bromidas neslopina

CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 aktyvumo, nors jis yra silpnas CYP2D6 modelio substrato metabolizmo inhibitorius. Atliekant vaistų sąveikos klinikinį tyrimą su sveikais suaugusiais vyrais, po oda leidžiama 0,3 mg/kg metilnaltreksono bromido dozė reikšmingo poveikio CYP2D6 substrato dekstrometorfano metabolizmui neturėjo.

Su organinių katijonų nešikliu (angl. organic cation transporter, OCT) susijusios vaistų sąveikos tarp metilnaltreksono bromido ir OCT inhibitoriaus galimybė buvo tirta dalyvaujant 18 sveikų tiriamųjų, palyginant vienkartinės metilnaltreksono bromido dozės farmakokinetines savybes prieš ir po kartotinių 400 mg cimetidino dozių. Metilnaltreksono bromido išskyrimas per inkstus po kartotinių cimetidino dozių vartojimo sumažėjo (nuo 31 l/val. iki 18 l/val.). tačiau bendrą klirensą tai sumažino nežymiai (nuo 107 l/val iki 95 l/val). Todėl prieš ir po kartotinių cimetidino dozių vartojimo reikšmingo metilnaltreksono bromido AUC pokyčio kartu su C_{max} , nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie metilnaltreksono bromido vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, vartojant didelėmis dozėmis (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Metilnaltreksono bromido nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar metilnaltreksono bromidas išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad metilnaltreksono bromidas išsiskiria su motinos pienu. Sprendžiant, ar tęsti, ar nutraukti maitinimą krūtimi arba gydymą metilnaltreksono bromidu, reikia atsižvelgti į maitinimo krūtimi naudą kūdikiui ir gydymo metilnaltreksono bromido naudą moteriai.

Vaisingumas

Poodinės Relistor injekcijos 150 mg/kg kūno svorio paros dozėmis sumažino žiurkių vaisingumą. Iki 25 mg/kg kūno svorio paros dozės (18 kartų didesnė už ekspoziciją [AUC] žmonėms skiriant poodinę 0,3 mg/kg kūno svorio dozę) neįtakoją vaisingumo ar bendros reprodukcijos charakteristikos.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Metilnaltreksono bromidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gali pasireikšti svaigulys, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios visiems metilnaltreksono bromidą vartojusiems pacientams visų placebo kontroliuojamų tyrimų fazių metu buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas ir dujų susikaupimas. Apskritai šios reakcijos buvo lengvos arba vidutinio stiprumo.

Nepageidajamų reakcijų santrauka

Nepageidajamų reakcijų atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: svaigulys

Dažni: lengvi panašūs į opioidų nutraukimo simptomai (tokie kaip: šaltkrėtis, drebulys, sloga, pasišiaušę plaukeliai, karščio pylimas, širdies plakimo jausmas, padidėjęs prakaitavimas, vėmimas, pilvo skausmas)

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnis nežinomas: virškinimo trakto perforacija (žr. 4.4 skyrių)

Dažni: vėmimas.

Labai dažni: pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, dujų susikaupimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: reakcijos injekcijos vietoje (pvz., gėlimas, deginimas, skausmas, paraudimas, edema)

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Su sveikais savanoriais atlikto tyrimo metu nustatyti ortostatinės hipotenzijos atvejai, susiję su 0,64 mg/kg dozės sušvirkštimu į veną iš karto.

Perdozavus reikia stebėti, ar nepasireiškia ortostatinės hipotenzijos požymiai bei simptomai, ir pranešti apie tai gydytojui. Reikia pradėti atitinkamą gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vidurių laisvinamieji preparatai, periferinių opioidinių receptorių antagonistai, ATC kodas – A06AH01

Veikimo mechanizmas

Metilnaltreksono bromidas yra selektyvus opioidų jungimosi prie miu (μ) receptorių antagonistas. *In vitro* tyrimai parodė, kad metilnaltreksono bromidas yra miu opioidinių receptorių antagonistas (inhibicijos konstanta $[K_i] = 28$ nM), kuris 8 kartus silpniau veikia kapa opioidinius receptorius ($K_i = 230$ nM) ir kurio yra daug mažesnis afinitetas delta opioidiniams receptoriams.

Metilnaltreksono bromido, kaip ketvirtinio amino, gebėjimas prasiskverbti pro kraujo-smegenų barjerą (angl. blood-brain barrier) yra ribotas. Tai leidžia metilnaltreksono bromidui, kaip periferiškai veikiančiam miu opioidinių receptorių antagonistui, veikti tokiuose audiniuose kaip virškinimo traktas, netrikdant opioidų perduodamo analgetinio poveikio centrinei nervų sistemai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, kenčiantiems lėtinį nevēžinį skausmą
Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas gydant opioidų sukeltą vidurių užkietėjimą pacientams, kenčiantiems lėtinį nevēžinį skausmą, buvo pademonstruotas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime (tyrimas 3356). Šiame tyrime vidutinis pacientų amžius buvo 49 metai (23-83 m. aprėptis); 60% tiriamųjų buvo moterys. Daugumos pacientų pagrindinė diagnozė buvo nugaros skausmas.

Tyrime 3356 buvo lyginami 4 savaičių trukmės gydymo metodai: 12 mg metilnaltrekso bromido kartą per parą ir 12 mg metilnaltrekso bromido kas antrą parą su placebo. Po 4 savaičių dvigubai koduoto laikotarpio buvo 8 savaičių atviras laikotarpis, kurio metu metilnaltreksono bromidas buvo vartojamas pagal reikalą, tačiau ne dažniau, nei kartą per parą. Iš viso 460 pacientų (metilnaltreksono bromido 12 mg kartą per parą, n=150, metilnaltreksono bromido 12 mg kas antrą parą, n=148, placebo, n=162) buvo gydyta dvigubai koduotu laikotarpiu. Pacientai kentėjo nuo lėtinio nevēžinio skausmo ir vartojo opioidus stabilias, atitinkančias mažiausiai 50 mg geriamojo morfino, dozes per parą. Pacientai sirgo opioidų sukeltu vidurių užkietėjimu (<3 pasituštinimų be pagalbinių vaistų per savaitę atrankos metu). Pacientai turėjo nutraukti visus anksčiau vartotus vidurių laisvinamuosius vaistus.

Pirmasis sudėtinės pirminės vertinamosios baigties kriterijus buvo pacientų, pasituštinusių be pagalbinių vaistinių preparatų, per 4 valandas po pirmosios paskirtos dozės, proporcija, o antrasis – aktyvių injekcijų, sukėlusių pasituštinimą be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas dvigubai koduotos fazės metu, procentas. Pasituštinimas be pagalbinių vaistinių preparatų buvo apibūdinamas kaip pasituštinimas be vidurių laisvinamųjų vaistinių preparatų per pastarąsias 24 valandas.

Pasituštinusių be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas po pirmosios dozės pavartojimo pacientų dalis buvo 34,2% sudėtinėje metilnaltreksono bromido grupėje, palyginus su 9,9% placebo grupėje ($p<0,001$). Vidutinis metilnaltreksono bromido, sukėlusio pasituštinimą be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas, procentas buvo 28,9% ir 30,2% atitinkamai, grupėse skiriant kartą per parą ir kas antrą parą, palyginus su 9,4% ir 9,3% atitinkamose placebo grupėse ($p<0,001$).

4 savaičių dvigubai koduoto laikotarpio metu varbiausia antrinė vertinamoji baigtis koreguoto savaitinių pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų vidutinio pokyčio nuo pradinio lygio vertinimo kriterijus metilnaltreksono bromido 12 mg per parą gydymo grupėje buvo 3,1, metilnaltreksono bromido 12 mg kas antrą parą gydymo grupėje – 2,1, o placebo grupėje – 1,5. Pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų per savaitę skirtumas tarp metilnaltreksono bromido 12 mg kartą per parą ir placebo buvo 1,6 ir buvo statistiškai reikšmingas ($p<0,001$) ir kliniškai reikšmingas.

Kita tirta antrinė vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kurie tuštinosi be pagalbinių vaistinių preparatų ≥ 3 kartus per savaitę 4 savaičių dvigubai koduotos fazės metu. Tai buvo pasiekta 59% pacientų grupėje, kurioje kasdien gavo 12 mg metilnaltreksono ($p<0,001$, palyginus su placebo), 61% gavusių kas antrą parą ($p<0,001$, palyginus su placebo) ir 38% placebo gydytų pacientų. Papildoma analize buvo įvertintas pacientų, kurie tuštinosi be pagalbinių vaistinių preparatų ≥ 3 kartus per savaitę ir kuriems pilnų pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų skaičius per savaitę padidėjo ≥ 1 mažiausiai 3 iš 4 gydymo savaičių, procentas. Tai buvo pasiekta 28,7% pacientų iš grupės, kuri kasdien gavo 12 mg metilnaltreksono ($p<0,001$, palyginus su placebo), 14,9% jį gavusių kas antrą parą ($p=0,012$, palyginus su placebo) ir 6,2% placebo gydytų pacientų.

Nebuvo įrodymų, kad nuo lyties priklausytų saugumas ir veiksmingumas. Rasės poveikio negalima analizuoti, nes tyrimo populiacija buvo daugiausiai europidai (90 %). Tiek metilnaltreksonu gydytų pacientų, tiek placebo gydytų pacientų vidutinė opioidų paros dozė reikšmingai nesiskyrė nuo pradinio lygio.

Tiek metilnaltreksono bromidu gydytų pacientų, tiek placebo gydytų pacientų skausmo balai kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo pradinio lygio.

Klinikiniuose tyrimuose nebuvo tirtas metilnaltreksono bromido vartojimas ilgiau nei 48 savaitės opioidų sukeltam vidurių užkietėjimui gydyti.

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga

Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas gydant opioidų sukeltą vidurių užkietėjimą pacientams, kuriems teikiama paliatyvi priežiūra, buvo tiriamas dviejų randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu. Šiuose tyrimuose amžiaus mediana buvo 68 metai (21-100 m. aprėptis); 51 % tiriamųjų sudarė moterys. Abiejuose tyrimuose pacientai sirgo progresavusia mirtina liga, jų gyvenimo trukmės tikimybė buvo ribota, daugumai nustatyta pirminė neišgydomo vėžio diagnozė; kitiems nustatyta paskutinės stadijos lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) ir (arba) emfizemos, širdies ir kraujagyslių ligos ir (arba) širdies nepakankamumo, Alzheimerio ligos ir (arba) demencijos, ŽIV ir (arba) AIDS ar kitų progresavusių ligų pirminė diagnozė. Prieš atranką pacientams nustatytas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas, apibrėžiamas kaip <3 tuštinimaisi praėjusią savaitę arba jokio tuštinimosi >2 paras.

301 tyrimo metu vienkartinė, dvigubai akli, po oda vartojama metilnaltreksono bromido 0,15 mg/kg dozė arba 0,3 mg/kg dozė buvo lyginama su placebo. Po dvigubai akli vartojamos dozės buvo atviras 4 savaičių dozavimo laikotarpis, kai metilnaltreksono bromido galėjo būti vartojama pagal poreikį, ne dažniau kaip 1 dozė per 24 valandų laikotarpį. Per abu tyrimo laikotarpius pacientai laikėsi savo įprasto vidurių paleidžiančių vaistų vartojimo režimo. Iš viso tyrime dvigubai aklo laikotarpio metu buvo gydomi 154 pacientai (metilnaltreksono bromidas 0,15 mg/kg, n = 47, metilnaltreksono bromidas 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52). Pagrindinis vertinimo kriterijus – dalis pacientų, kurie natūraliai tuštinosi per 4 valandas po dvigubai aklo tyrimo vaistinio preparato dozės vartojimo. Metilnaltreksono bromidu gydytų pacientų tuštinimasis per 4 valandas po dvigubai akli vartojamos dozės (62 % – 0,15 mg/kg ir 58 % – 0,3 mg/kg) buvo daug dažnesnis nei placebo gydytų pacientų (14 %); kiekvienos dozės p<0,0001, palyginti su placebo.

302 tyrimo metu dvigubai akli, po oda kas antrą dieną 2 savaites vartojamos metilnaltreksono bromido dozės buvo lyginamos su placebo. Pirmąją savaitę (1, 3, 5, 7 dieną) pacientai vartojo 0,15 mg/kg metilnaltreksono bromidą arba placebo. Antrąją savaitę pacientui skirta dozė galėjo būti didinama iki 0,30 mg/kg, jei pacientas iki 8 dienos natūraliai tuštinosi 2 arba mažiau kartų. Buvo analizuojami 133 pacientų (62 vartojo metilnaltreksono bromidą, 71 – placebo) duomenys. Buvo du pagrindiniai vertinimo kriterijai: dalis pacientų, kurie natūraliai pasituštino per 4 valandas po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės pavartojimo, ir dalis pacientų, kurie natūraliai pasituštino per 4 valandas po ne mažiau kaip 2 iš pirmųjų 4 tiriamojo vaistinio preparato dozių pavartojimo. Metilnaltreksono bromidą vartojusių pacientų tuštinimasis per 4 valandas po pirmosios dozės (48 %) buvo dažnesnis nei placebo vartojusių pacientų (16 %); p<0,0001. Metilnaltreksono bromidą vartojusių pacientų tuštinimasis per 4 valandas po ne mažiau kaip 2 iš pirmųjų 4 dozių (52 %) buvo daug dažnesnis nei placebo vartojusių pacientų (9 %); p<0,0001. Pacientams, kurių išmatos pradinio vertinimo metu buvo skystos, reikšmingo išmatų konsistencijos pagerėjimo nenustatyta.

Abiejų tyrimų metu negauta jokių duomenų apie skirtingą amžiaus ar lyties įtaką saugumui ar veiksmingumui. Poveikio pagal rasę analizuoti nebuvo galima, nes didžiąją tyrimo populiacijos dalį sudarė baltaodžiai (88 %).

Atsako ilgaamžiškumas buvo nustatytas 302 tyrime, kuriame per 2 savaites, dvigubai akli laikotarpį tuštinimosi atsako dažnis buvo pastovus nuo 1 iki 7 dozės.

Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo nustatytas 301 tyrime, taikant atvirą gydymą nuo 2 dienos iki 4 savaitės, ir dviejuose atviruose išplėstiniuose tyrimuose (301EXT ir 302EXT), kuriuose metilnaltreksono bromidas buvo skiriamas pagal poreikį iki 4 mėnesių (iki šiol tik 8 pacientams). 301, 301EXT ir 302EXT tyrimų metu bent vieną atvirą dozę iš viso vartojo atitinkamai 136, 21 ir 82 pacientai. Relistor buvo skiriamas kas 3,2 dienas (dozavimo intervalo mediana, 1–39 dienų ribose).

Tų pacientų, kurie toliau buvo gydomi, tuštinimosi atsako dažnis išliko visų išplėstinių tyrimų metu.

Šiuose tyrimuose reikšmingo ryšio tarp opioidų dozės, vartotos pradinio vertinimo metu, ir tuštinimosi atsako metilnaltreksono bromidu gydytiems pacientams nenustatyta. Be to, paros opioidų dozės mediana reikšmingai nesiskyrė nuo pradinės dozės nei metilnaltreksono bromidą, nei placebą vartojusiems pacientams. Kliniškai reikšmingų skausmo balų pokyčių nuo pradinių duomenų nei metilnaltreksono bromidą, nei placebą vartojusiems pacientams nenustatyta.

Poveikis širdies repoliarizacijai

Dvigubai aklo, randomizuoto, paralelinių grupių EKG tyrimo metu 207 sveikiems savanoriams po oda leidžiant vienkartinės metilnaltreksono bromido dozes (0,15, 0,30 ir 0,50 mg/kg), jokių QT/QTc pailgėjimo ar poveikio antriniams EKG parametrams arba bangų morfologijai požymių, palyginti su placebo ir teigiamu kontroliniu preparatu (per burną vartojamu 400 mg moksifloksacinu), nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Metilnaltreksono bromidas absorbuojamas greitai, didžiausios koncentracijos (C_{max}) nustatytos po vartojimo po oda praėjus maždaug 0,5 valandos. C_{max} bei plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC), didinant dozę nuo 0,15 mg/kg iki 0,5 mg/kg, didėja proporcingai dozei. Absoliutus 0,30 mg/kg po oda leidžiamos dozės biologinis prieinamumas, palyginti su 0,30 mg/kg į veną leidžiama doze, yra 82 %.

Pasiskirstymas

Metilnaltreksono bromidas audiniuose pasiskirsto vidutiniškai greitai. Pasiskirstymas esant pastoviai koncentracijai (V_{ss}) sudaro maždaug 1,1 l/kg. Pusiausvyrinė dializė rodo, kad metilnaltreksono bromidas minimaliai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (nuo 11,0 % iki 15,3 %).

Biotransformacija

Remiantis su ekskretais pašalinamų metilnaltreksono bromido metabolitų kiekiu, metilnaltreksono bromidas žmogaus organizme yra metabolizuojamas vidutiniškai. Konversija į metil-6-naltreksolio izomerus ir metilnaltreksono sulfatą yra pagrindinis metabolizmo kelias. Kiekvienam iš metil-6-naltreksolio izomerų būdingas kiek mažesnis nei pirminio junginio antagonistinis aktyvumas ir maža ekspozicija plazmoje, sudaranti maždaug 8 % su vaistu susijusių medžiagų. Metilnaltreksono sulfatas yra neaktyvus metabolitas; jo kiekis plazmoje sudaro maždaug 25 % su vaistu susijusių medžiagų. Metilnaltreksono bromido N-demetilimas gaminant naltreksoną nėra reikšmingas; naltreksono susidaro 0,06 % palyginti su skiriama doze.

Eliminacija

Metilnaltreksono bromidas daugiausia yra pašalinamas kaip nepakitusi veiklioji medžiaga. Maždaug pusė dozės pašalinama su šlapimu, kiek mažiau – su išmatomis. Galutinė pusinio pasiskirstymo trukmė ($t_{1/2}$) – maždaug 8 valandos.

Ypatingos populiacijos

Sutrūkusi kepenų funkcija

Lengvo ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimo įtaka metilnaltreksono bromido poveikiui organizmui tirta po 8 tiriamuosius su Child-Pugh A ir B klasių sunkumo sutrikimais lyginant su sveikais tiriamaisiais. Rezultatai reikšmingo kepenų veiklos sutrikimo poveikio metilnaltreksono bromido AUC arba C_{max} nerodė. Sunkaus kepenų veiklos sutrikimo įtaka metilnaltreksono bromido farmakokinetikai netirta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimė su savanoriais, kuriems nustatytas įvairaus laipsnio inkstų veiklos sutrikimas, vartojusiais vienkartinę 0,30 mg/kg metilnaltreksono bromido dozę, inkstų veiklos sutrikimas turėjo reikšmingą poveikį metilnaltreksono bromido pašalinimui iš inkstų. Kuo sunkesnis inkstų veiklos sutrikimas, tuo mažesnis metilnaltreksono bromido pašalinimas iš inkstų. Sunkus inkstų veiklos sutrikimas sumažino metilnaltreksono bromido pašalinimą iš inkstų nuo 8 iki 9 kartų, tačiau tai tik du kartus padidino bendrą metilnaltreksono bromido ekspoziciją (AUC). C_{max} reikšmingai nepakito. Vartojimo pacientams, kuriems nustatytas paskutinės stadijos inkstų veiklos nepakankamumas, reikalaujantis dializės, tyrimų neatlikta.

Vaikų populiacija

Vartojimo vaikams ir paaugliams tyrimų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Tyrimė, kurio metu buvo lyginami sveikų, jaunų (18–45 metų amžiaus, $n = 10$) ir pagyvenusių (65 metų ir vyresnių, $n = 10$) tiriamųjų į veną po 24 mg leidžiamo metilnaltreksono bromido vienkartinių ir kartotinių dozių farmakokinetikos pobūdis, nustatyta minimali amžiaus įtaka metilnaltreksono bromido ekspozicijai. Pagyvenusiems žmonėms nusistovėjus pusiausvyrai C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 545 ng/ml ir 412 ng·h/ml, maždaug 8,1 % ir 20 %, didesnė nei jauniems tiriamiesiems. Todėl dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nereikia.

Lytis

Reikšmingų skirtumų pagal lytį nepastebėta.

Svoris

Integruota sveikų tiriamųjų farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad didėjant kūno svoriui didėjo metilnaltreksono bromido mg/kg koreguojamos dozės ekspozicija. Vidutinė 0,15 mg/kg metilnaltreksono bromido ekspozicija, esant didesniam už 38–114 kg svorio intervalui, buvo 179 ng h/ml (intervalas = 139–240 ng·h/ml). Šią 0,15 mg/kg dozės ekspoziciją galima pasiekti koreguojant dozę pagal svorio intervalą, taikant 8 mg dozę 38–62 kg kūno svoriui ir 12 mg dozę 62–114 kg kūno svoriui; vidutinė ekspozicija – 187 ng h/ml (intervalas = 148–220 ng·h/ml). Ši analizė taip pat parodė, kad, remiantis 301 ir 302 tyrimuose dalyvavusių pacientų kūno svorio pasiskirstymu, 8 mg dozė esant nuo 38 kg iki mažiau kaip 62 kg kūno svoriui ir 12 mg dozė esant 62–114 kg kūno svoriui atitinkamai atitinka vidutinės 0,16 ng h/ml dozės (intervalas = 0,21–0,13 ng h/ml) ir 0,16 mg/kg (intervalas = 0,19–0,11 mg/kg).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kai kurių su šunimis atliktų iiklinikinių tyrimų metu pastebėtas poveikis širdžiai (Purkinje skaidulų veikimo potencialo pailgėjimas arba QTc intervalo pailgėjimas). Šio poveikio mechanizmas nežinomas, tačiau žmogaus širdies kalio jonų kanalas (hERG) nedalyvauja.

Relistor 150 mg/kg per parą injekcijos po oda sumažino žiurkių vaisingumą. Iki 25 mg/kg per parą dozės (18 kartų didesnės už ekspoziciją [AUC] žmonėms, po oda leidžiant 0,3 mg/kg dozę) poveikio vaisingumui ar bendrai reprodukcijai neturėjo.

Teratogeninis poveikis žiurkėms ar triušiams nenustatytas. Leidžiant 150/100 mg/kg per parą Relistor po oda, sumažėjo žiurkių jauniklių svoris; iki 25 mg/kg per parą dozės (18 kartų didesnės už ekspoziciją [AUC] žmonėms, po oda leidžiant 0,3 mg/kg dozę) poveikio jauniklių atsivedimui ar jauniklių išgyvenimui ir augimui neturėjo.

Metilnaltreksono bromidas patenka į žindančių žiurkių pieną.

Bandymai atlikti su jaunomis žiurkėmis ir šunimis. Nustatyta, kad po metilnaltreksono bromido injekcijų į veną jaunos žiurkės buvo jautresnės metilnaltreksono toksiškumui nei suaugusios. Jaunoms žiurkėms metilnaltreksono bromido injekcijos į veną buvo atliekamos 13 savaitių, neigiamas poveikis (konvulsijos ir pasunkėjęs kvėpavimas) pastebėtas nuo dozių (≥ 3 mg/kg per parą) ir ekspozicijų (5,4 karto didesnės ekspozicijos {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda), kurios buvo mažesnės nei sukėlusios panašų toksiškumą suaugusioms žiurkėms (20 mg/kg per parą). Jaunoms žiurkėms taikant 1 mg/kg per parą arba suaugusioms žiurkėms taikant 5 mg/kg dozę per parą (atitinkamai 1,6 ir 7,8 karto didesnę ekspoziciją {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda) nepastebėtas joks neigiamas poveikis.

13 savaitių taikant metilnaltreksono bromido injekcijas į veną panašus metilnaltreksono toksiškumas pastebėtas tiek jauniems, tiek suaugusiems šunims. Suaugusiems ir jauniems šunims skyrus metilnaltreksono bromido 20 mg/kg per parą dozę pastebėti klinikiniai CNS toksiškumo požymiai ir QTc intervalo pailgėjimas. Nenustatyta jokie šalutinio poveikio jauniems arba suaugusiems šunims taikant 5 mg/kg dozę per parą (44 kartų didesnę ekspoziciją {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Natrio kalcio edetatas
Glicino vandenilio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Pritraukus į injekcinį švirkštą:

Dėl jautrumo šviesai injekcinį tirpalą reikia suvartoti per 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistinio preparato laikymo švirkšte sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus, I tipo flintstiklo vienkartinis flakonas, pilkas butilo gumos kamštis ir nuimamas sandarus aliuminio dangtelis.

Kiekviename flakone yra 0,6 ml injekcinio tirpalo.

Pakuočių dydžiai:

1 flakonas

2 flakonai su 2 steriliais 1 ml injekciniais švirkštais su įtraukiama injekcine adata ir 4 alkoholiu suvilgytai tamponais arba

7 flakonai su 7 steriliais 1 ml injekciniais švirkštais su įtraukiama injekcine adata ir 14 alkoholiu suvilgytų tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. liepos 2 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. gegužės 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 8 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,4 ml užpildytame švirkšte yra 8 mg metilnaltreksono bromido. Viename ml tirpalo yra 20 mg metilnaltreksono bromido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas, iš esmės be matomų dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Relistor skirtas 18 metų ir vyresnių suaugusių pacientų opioidų sukkelto vidurių užkietėjimo gydymui, kai atsakas į vidurių laisvinamuosius vaistinius preparatus buvo nepakankamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, kenčiantiems lėtinį skausmą (išskyrus paliatyvios slaugos pacientus, sergančius progresavusia liga)

Rekomenduojama metilnaltreksono bromido dozė yra 12 mg (0,6 ml tirpalo) po oda, kai reikia, skiriant mažiausiai 4 dozes per savaitę, iki karto per parą (7 dozės per savaitę).

Šiems pacientams gydymą įprastais vidurių laisvinamaisiais vaistiniais preparatais reikia nutraukti, kai pradedamas gydymas Relistor (žr. 5.1 skyrių).

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga (paliatyvios slaugos pacientams)

Rekomenduojama metilnaltreksono bromido dozė yra 8 mg (0,4 ml tirpalo) (pacientams, sveriantiems 38–61 kg) arba 12 mg (0,6 ml tirpalo) (pacientams, sveriantiems 62–114 kg).

Paprastai leidžiama viena dozė kas antrą parą. Dozes galima švirkšti ir su ilgesnėmis pertraukomis, pagal klinikinį poreikį.

Pacientams gali būti iš eilės kas 24 valandas leidžiamos dvi dozės tik tada, jei nebuvo atsako (žarnyno peristaltikos) į prieš parą skirtą dozę.

Pacientams, kurių svoris yra mažesnis nei 38 kg arba didesnis nei 114 kg, reikia vartoti Relistor, tiekiamą buteliukais, nes rekomenduojama dozė mg/kg negali būti tiksliai pateikiama naudojant užpildytus švirkštus.

Pacientams, kuriems taikoma paliatyvi slauga, įprastas gydymas vidurių laisvinamaisiais preparatais papildomas vaistiniu preparatu Relistor (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvų žmonių populiacija

Dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), metilnaltreksono bromido dozę reikia sumažinti nuo 12 mg iki 8 mg (0,4 ml tirpalo), kai jie sveria 62–114 kg. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas ir kurių svoris yra už 62–114 kg svorio diapazono ribų (žr. 5.2 skyrių), apskaičiuotą mg/kg kūno svorio dozę reikia sumažinti 50 %. Šiems pacientams reikia vartoti Relistor, tiekiamą flakonais, o ne užpildytais švirkštais. Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas paskutinės stadijos inkstų veiklos sutrikimas ir kuriems atliekama hemodializė, nėra; šiems pacientams metilnaltreksono bromido vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasė), nėra; šiems pacientams metilnaltreksono bromido vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Metilnaltreksono bromido saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Relistor leidžiamas po oda.

Injekcijos vietą rekomenduojama keisti. Nerekomenduojama preparato švirkšti tose vietose, kur oda yra jautri, pažeista kraujosruvų, paraudusi ar sukietėjusi. Reikia vengti švirkšti srityse, kuriose yra randų ar strijų.

Relistor rekomenduojama švirkšti trijose kūno vietose: šlaunų, pilvo ir žastų srityse.

Relistor galima švirkšti neatsižvelgiant į maisto vartojimą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientus, kuriems nustatyta arba įtariama mechaninė virškinimo trakto obstrukcija, arba pacientams, kuriems yra padidinta rizika obstrukcijai pasikartoti arba pacientams, kuriems yra ūminė chirurginė pilvo liga, dėl galimos virškinimo trakto perforacijos, gydyti metilnaltreksono bromidu draudžiama.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Simptomų sunkumas ir pablogėjimas

Pacientai turi būti informuoti, kad reikia nedelsiant pranešti apie sunkius, nuolatinius ir (arba) stiprėjančius simptomus.

Pacientai turi būti informuoti, kad gydymo metu atsiradus sunkiam ar nepraeinančiam viduriavimui, reikia nutraukti gydymą metilnaltreksono bromidu ir kreiptis į savo gydytoją.

Su opioidų vartojimu nesusijęs vidurių užkietėjimas

Metilnaltreksono bromido aktyvumas tirtas pacientams, kuriems nustatytas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas. Todėl Relistor negalima gydyti pacientų, kuriems nustatytas su opioidų vartojimu nesusijęs vidurių užkietėjimas.

Greita išsituštinimo pradžia

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad gydymas metilnaltreksono bromidu gali greitai (vidutiniškai per 30-60 minučių) sukelti išsituštinimą.

Gydymo trukmė

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga

Gydymas metilnaltreksono bromidu nebuvo tirtas su suaugusiais pacientais, sergančiais progresavusia liga, klinikiniuose tyrimuose ilgiau nei 4 mėnesius ir todėl jį vartoti reikia ribotą laiko tarpą (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas

Metilnaltreksono bromido nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba dializės reikalaujantis paskutinės stadijos inkstų veiklos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto (VT) ligos ir VT perforacija

Pacientams, kuriems nustatyta virškinimo trakto pažeidimų arba tokių pažeidimų įtariama, metilnaltreksono bromido turi būti vartojama atsargiai.

Metilnaltreksono bromido vartojimas pacientams, kuriems atlikta kolostomija arba į pilvaplėvę įvestas kateteris, kurie serga aktyvia divertikulioze arba vidurių užkietėjimu, netirtas. Todėl šiems pacientams Relistor galima skirti tik atsargiai.

Po metilnaltreksono bromido patekimo į rinką gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos atvejus pacientams, po šio vaistinio preparato pavartojimo ir kuriems buvo sutrikimų, kurie gali būti susiję su lokaliu ar difuziniu virškinimo trakto sienelių struktūrinio vientisumo sumažėjimu (pvz., pepsinė opa, pseudoobstrukcija (Ogilvie sindromas), divertikulinė liga, infirtraciniai virškinamojo trakto piktybiniai navikai ar peritoninės metastazės). Turi būti atsižvelgtą į bendrą naudos ir rizikos santikį, skiriant metilnaltreksono bromido pacientams, kuriems yra tokios ar kitos būklės, kurios gali pažeisti virškinimo trakto sienelės vientisumą (pvz., Krono liga). Pacientus reikia stebėti dėl stipraus, nuolatinio ar sustiprėjusio pilvo skausmo. Jei šie simptomai pasireiškia, metilnaltreksono bromido vartojimą reikia nutraukti.

Opioidų nutraukimas

Simptomai būdingi opioidų nutraukimui, tokie kaip padidėjęs prakaitavimas, šaltkrėtis, vėmimas, pilvo skausmas, širdies plakimo jausmas ir karščio pylimas pasireiškė pacientams gydytiems metilnaltreksono bromidu. Pacientams, kuriems yra kraujo smegenų barjero pažeidimų, gali būti padidinta opioidų nutraukimo ir (arba) susilpnėjusios analgezijos rizika. Į tai turi būti atsižvelgiama, kai metilnaltreksono bromido skiriama tokiems pacientams.

Natrio kiekis

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. iš esmės sudėtyje natrio nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metilnaltreksono bromidas neturi įtakos citochromo P450 (CYP) izofermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai. Metilnaltreksono bromidas yra minimaliai metabolizuojamas CYP izofermentų. *In vitro* metabolizmo tyrimai rodo, kad metilnaltreksono bromidas neslopina CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 aktyvumo, nors jis yra silpnas CYP2D6 modelio substrato metabolizmo inhibitorius. Atliekant vaistų sąveikos klinikinį tyrimą su sveikais suaugusiais vyrais, po oda leidžiama 0,3 mg/kg metilnaltreksono bromido dozė reikšmingo poveikio CYP2D6 substrato dekstrometorfano metabolizmui neturėjo.

Su organinių katijonų nešikliu (angl. organic cation transporter, OCT) susijusios vaistų sąveikos tarp metilnaltreksono bromido ir OCT inhibitoriaus galimybė buvo tirta dalyvaujant 18 sveikų tiriamųjų, palyginant vienkartinės metilnaltreksono bromido dozės farmakokinetines savybes prieš ir po kartotinių 400 mg cimetidino dozių. Metilnaltreksono bromido išskyrimas per inkstus po kartotinių cimetidino dozių vartojimo sumažėjo (nuo 31 l/val. iki 18 l/val.). tačiau bendrą klirensą tai sumažino nežymiai (nuo 107 l/val. iki 95 l/val.). Todėl prieš ir po kartotinių cimetidino dozių vartojimo reikšmingo metilnaltreksono bromido AUC pokyčio kartu su C_{max} , nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie metilnaltreksono bromido vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, vartojant didelėmis dozėmis (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Metilnaltreksono bromido nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar metilnaltreksono bromidas išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad metilnaltreksono bromidas išsiskiria su motinos pienu. Sprendžiant, ar tęsti, ar nutraukti maitinimą krūtimi arba gydymą metilnaltreksono bromidu, reikia atsizvelgti į maitinimo krūtimi naudą kūdikiui ir gydymo metilnaltreksono bromido naudą moteriai.

Vaisingumas

Poodinės Relistor injekcijos 150 mg/kg kūno svorio paros dozėmis sumažino žiurkių vaisingumą. Iki 25 mg/kg/ kūno svorio paros dozės (18 kartų didesnė už ekspoziciją [AUC] žmonėms skiriant poodinę 0,3 mg/kg kūno svorio dozę) neįtakoją vaisingumo ar bendros reprodukcijos charakteristikos.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Metilnaltreksono bromidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gali pasireikšti svaigulys, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios visiems metilnaltreksono bromidą vartojusiems pacientams visų placebo kontroliuojamų tyrimų fazių metu buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas ir dujų susikaupimas. Apskritai šios reakcijos buvo lengvos arba vidutinio stiprumo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir

dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: svaigulys

Dažni: lengvi panašūs į opioidų nutraukimo simptomai (tokių kaip: šaltkrėtis, drebulys, sloga, pasišiaušę plaukeliai, karščio pylimas, širdies plakimo jausmas, padidėjęs prakaitavimas, vėmimas, pilvo skausmas)

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnis nežinomas: virškinimo trakto perforacija (žr. 4.4 skyrių)

Dažni: vėmimas.

Labai dažni: pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, dujų susikaupimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: reakcijos injekcijos vietoje (pvz., gėlimas, deginimas, skausmas, paraudimas, edema).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Su sveikais savanoriais atlikto tyrimo metu nustatyti ortostatinės hipotenzijos atvejai, susiję su 0,64 mg/kg dozės sušvirkštimu į veną iš karto.

Perdozavus reikia stebėti, ar nepasireiškia ortostatinės hipotenzijos požymiai bei simptomai, ir pranešti apie tai gydytojui. Reikia pradėti atitinkamą gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vidurių laisvinamieji preparatai, periferinių opioidinių receptorių antagonistai, ATC kodas – A06AH01

Veikimo mechanizmas

Metilnaltreksono bromidas yra selektyvus opioidų jungimosi prie miu (μ) receptorių antagonistas. *In vitro* tyrimai parodė, kad metilnaltreksono bromidas yra miu opioidinių receptorių antagonistas (inhibicijos konstanta $[K_i] = 28$ nM), kuris 8 kartus silpniau veikia kapa opioidinius receptorių ($K_i = 230$ nM) ir kurio yra daug mažesnis afinitetas delta opioidiniams receptoriams.

Metilnaltreksono bromido, kaip ketvirtinio amino, gebėjimas prasiskverbti pro kraujo-smegenų barjerą (angl. blood-brain barrier) yra ribotas. Tai leidžia metilnaltreksono bromidui, kaip periferiškai veikiančiam miu opioidinių receptorių antagonistui, veikti tokiuose audiniuose kaip virškinimo traktas, netrikdant opioidų perduodamo analgetinio poveikio centrinei nervų sistemai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, kenčiantiems lėtinį nevēžinį skausmą (12 mg dozė)

Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas gydant opioidų sukeltą vidurių užkietėjimą pacientams, kenčiantiems lėtinį nevēžinį skausmą, buvo pademonstruotas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime (tyrimas 3356). Šiame tyrime vidutinis pacientų amžius buvo 49 metai (23-83 m. aprėptis); 60% tiriamųjų buvo moterys. Daugumos pacientų pagrindinė diagnozė buvo nugaros skausmas.

Tyrime 3356 buvo lyginami 4 savaičių trukmės gydymo metodai: 12 mg metilnaltrekso bromido kartą per parą ir 12 mg metilnaltrekso bromido kas antrą parą su placebo. Po 4 savaičių dvigubai koduoto laikotarpio buvo 8 savaičių atviras laikotarpis, kurio metu metilnaltreksono bromidas buvo vartojamas pagal reikalą, tačiau ne dažniau, nei kartą per parą. Iš viso 460 pacientų (metilnaltreksono bromido 12 mg kartą per parą, n=150, metilnaltreksono bromido 12 mg kas antrą parą, n=148, placebo, n=162) buvo gydyta dvigubai koduotu laikotarpiu. Pacientai kentėjo nuo lėtinio nevēžinio skausmo ir vartojo opioidus stabilias, atitinkančias mažiausiai 50 mg geriamojo morfino, dozes per parą. Pacientai sirgo opioidų sukeltu vidurių užkietėjimu (<3 pasituštinimų be pagalbinių vaistų per savaitę atrankos metu). Pacientai turėjo nutraukti visus anksčiau vartotus vidurių laisvinamuosius vaistus.

Pirmasis sudėtinės pirminės vertinamosios baigties kriterijus buvo pacientų, pasituštinusių be pagalbinių vaistinių preparatų, per 4 valandas po pirmosios paskirtos dozės, proporcija, o antrasis – aktyvių injekcijų, sukėlusių pasituštinimą be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas dvigubai koduotos fazės metu, procentas. Pasituštinimas be pagalbinių vaistinių preparatų buvo apibūdinamas kaip pasituštinimas be vidurių laisvinamųjų vaistinių preparatų per pastarąsias 24 valandas.

Pasituštinusių be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas po pirmosios dozės pavartojimo pacientų dalis buvo 34,2% sudėtinėje metilnaltreksono bromido grupėje, palyginus su 9,9% placebo grupėje ($p < 0,001$). Vidutinis metilnaltreksono bromido, sukėlusio pasituštinimą be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas, procentas buvo 28,9% ir 30,2% atitinkamai, grupėse skiriant kartą per parą ir kas antrą parą, palyginus su 9,4% ir 9,3% atitinkamose placebo grupėse ($p < 0,001$).

4 savaičių dvigubai koduoto laikotarpio metu varbiausia antrinė vertinamoji baigtis koreguoto savaitinių pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų vidutinio pokyčio nuo pradinio lygio vertinimo kriterijus metilnaltreksono bromido 12 mg per parą gydymo grupėje buvo 3,1, metilnaltreksono bromido 12 mg kas antrą parą gydymo grupėje – 2,1, o placebo grupėje – 1,5. Pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų per savaitę skirtumas tarp metilnaltreksono bromido 12 mg kartą per parą ir placebo buvo 1,6 ir buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$) ir kliniškai reikšmingas

Kita tirta antrinė vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kurie tuštinosi be pagalbinių vaistinių preparatų ≥ 3 kartus per savaitę 4 savaičių dvigubai koduotos fazės metu. Tai buvo pasiekta 59% pacientų grupėje, kurioje kasdien gavo 12 mg metilnaltreksono ($p < 0,001$, palyginus su placebo), 61% gavusių kas antrą parą ($p < 0,001$, palyginus su placebo) ir 38% placebo gydytų pacientų. Papildoma analize buvo įvertintas pacientų, kurie tuštinosi be pagalbinių vaistinių preparatų ≥ 3 kartus per savaitę ir kuriems pilnų pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų skaičius per savaitę padidėjo ≥ 1 mažiausiai 3 iš 4 gydymo savaičių, procentas. Tai buvo pasiekta 28,7% pacientų iš grupės, kuri kasdien gavo 12 mg metilnaltreksono ($p < 0,001$, palyginus su placebo), 14,9% jį gavusių kas antrą parą ($p = 0,012$, palyginus su placebo) ir 6,2% placebo gydytų pacientų.

Nebuvo įrodymų, kad nuo lyties priklausytų saugumas ir veiksmingumas. Rasės poveikio negalima analizuoti, nes tyrimo populiacija buvo daugiausiai europidai (90 %). Tiek metilnaltreksonu gydytų

pacientų, tiek placebo gydytų pacientų vidutinė opioidų paros dozė reikšmingai nesiskyrė nuo pradinio lygio.

Tiek metilnaltreksono bromidu gydytų pacientų, tiek placebo gydytų pacientų skausmo balai kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo pradinio lygio.

Klinikiniuose tyrimuose nebuvo tirtas metilnaltreksono bromido vartojimas ilgiau nei 48 savaitės opioidų sukeltam vidurių užkietėjimui gydyti nebuvo vertintas.

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga

Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas gydant opioidų sukeltą vidurių užkietėjimą pacientams, kuriems teikiama paliatyvi priežiūra, buvo tiriamas dviejų randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu. Šiuose tyrimuose amžiaus mediana buvo 68 metai (21-100 m. aprėptis); 51 % tiriamųjų sudarė moterys. Abiejuose tyrimuose pacientai sirgo progresavusia mirtina liga, jų gyvenimo trukmės tikimybė buvo ribota, daugumai nustatyta pirminė neišgydomo vėžio diagnozė; kitiems nustatyta paskutinės stadijos lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) ir (arba) emfizemos, širdies ir kraujagyslių ligos ir (arba) širdies nepakankamumo, Alzheimerio ligos ir (arba) demencijos, ŽIV ir (arba) AIDS ar kitų progresavusių ligų pirminė diagnozė. Prieš atranką pacientams nustatytas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas, apibrėžiamas kaip <3 tuštinimaisi praėjusią savaitę arba jokio tuštinimosi >2 paras.

301 tyrimo metu vienkartinė, dvigubai akla, po oda vartojama metilnaltreksono bromido 0,15 mg/kg dozė arba 0,3 mg/kg dozė buvo lyginama su placebo. Po dvigubai akla vartojamos dozės buvo atviras 4 savaitėms dozavimo laikotarpis, kai metilnaltreksono bromido galėjo būti vartojama pagal poreikį, ne dažniau kaip 1 dozė per 24 valandų laikotarpį. Per abu tyrimo laikotarpius pacientai laikėsi savo įprasto vidurių paleidžiančių vaistų vartojimo režimo. Iš viso tyrime dvigubai aklo laikotarpio metu buvo gydomi 154 pacientai (metilnaltreksono bromidas 0,15 mg/kg, n = 47, metilnaltreksono bromidas 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52). Pagrindinis vertinimo kriterijus – dalis pacientų, kurie natūraliai tuštinosi per 4 valandas po dvigubai aklo tyrimo vaistinio preparato dozės vartojimo. Metilnaltreksono bromidu gydytų pacientų tuštinimasis per 4 valandas po dvigubai akla vartojamos dozės (62 % – 0,15 mg/kg ir 58 % – 0,3 mg/kg) buvo daug dažnesnis nei placebo gydytų pacientų (14 %); kiekvienos dozės p<0,0001, palyginti su placebo.

302 tyrimo metu dvigubai akla, po oda kas antrą dieną 2 savaites vartojamos metilnaltreksono bromido dozės buvo lyginamos su placebo. Pirmąją savaitę (1, 3, 5, 7 dieną) pacientai vartojo 0,15 mg/kg metilnaltreksono bromidą arba placebo. Antrąją savaitę pacientui skirta dozė galėjo būti didinama iki 0,30 mg/kg, jei pacientas iki 8 dienos natūraliai tuštinosi 2 arba mažiau kartų. Buvo analizuojami 133 pacientų (62 vartojo metilnaltreksono bromidą, 71 – placebo) duomenys. Buvo du pagrindiniai vertinimo kriterijai: dalis pacientų, kurie natūraliai pasituštino per 4 valandas po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės pavartojimo, ir dalis pacientų, kurie natūraliai pasituštino per 4 valandas po ne mažiau kaip 2 iš pirmųjų 4 tiriamojo vaistinio preparato dozių pavartojimo. Metilnaltreksono bromidą vartojusių pacientų tuštinimasis per 4 valandas po pirmosios dozės (48 %) buvo dažnesnis nei placebo vartojusių pacientų (16 %); p<0,0001. Metilnaltreksono bromidą vartojusių pacientų tuštinimasis per 4 valandas po ne mažiau kaip 2 iš pirmųjų 4 dozių (52 %) buvo daug dažnesnis nei placebo vartojusių pacientų (9 %); p<0,0001. Pacientams, kurių išmatos pradinio vertinimo metu buvo skystos, reikšmingo išmatų konsistencijos pagerėjimo nenustatyta.

Abiejų tyrimų metu negauta jokių duomenų apie skirtingą amžiaus ar lyties įtaką saugumui ar veiksmingumui. Poveikio pagal rasę analizuoti nebuvo galima, nes didžiąją tyrimo populiacijos dalį sudarė baltaodžiai (88 %).

Atsako ilgaamžiškumas buvo nustatytas 302 tyrime, kuriame per 2 savaites, dvigubai akla laikotarpį tuštinimosi atsako dažnis buvo pastovus nuo 1 iki 7 dozės.

Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo nustatytas 301 tyrime, taikant atvirą gydymą nuo 2 dienos iki 4 savaitės, ir dviejuose atviruose išplėstiniuose tyrimuose (301EXT ir

302EXT), kuriuose metilnaltreksono bromidas buvo skiriamas pagal poreikį iki 4 mėnesių (iki šiol tik 8 pacientams). 301, 301EXT ir 302EXT tyrimų metu bent vieną atvirą dozę iš viso vartojo atitinkamai 136, 21 ir 82 pacientai. Relistor buvo skiriamas kas 3,2 dienas (dozavimo intervalo mediana, 1–39 dienų ribose).

Tų pacientų, kurie toliau buvo gydomi, tuštinimosi atsako dažnis išliko visų išplėstinių tyrimų metu.

Šiuose tyrimuose reikšmingo ryšio tarp opioidų dozės, vartotos pradinio vertinimo metu, ir tuštinimosi atsako metilnaltreksono bromidu gydytiems pacientams nenustatyta. Be to, paros opioidų dozės mediana reikšmingai nesiskyrė nuo pradinės dozės nei metilnaltreksono bromidą, nei placebo vartojusiems pacientams. Kliniškai reikšmingų skausmo balų pokyčių nuo pradinių duomenų nei metilnaltreksono bromidą, nei placebo vartojusiems pacientams nenustatyta.

Poveikis širdies repoliarizacijai

Dvigubai aklo, randomizuoto, paralelinių grupių EKG tyrimo metu 207 sveikiems savanoriams po oda leidžiant vienkartinės metilnaltreksono bromido dozes (0,15, 0,30 ir 0,50 mg/kg), jokių QT/QTc pailgėjimo ar poveikio antriniam EKG parametrui arba bangų morfologijai požymių, palyginti su placebo ir teigiamu kontroliniu preparatu (per burną vartojamu 400 mg moksifloksacinu), nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Metilnaltreksono bromidas absorbuojamas greitai, didžiausios koncentracijos (C_{max}) nustatytos po vartojimo po oda praėjus maždaug 0,5 valandos. C_{max} bei plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC), didinant dozę nuo 0,15 mg/kg iki 0,5 mg/kg, didėja proporcingai dozei. Absolutus 0,30 mg/kg po oda leidžiamos dozės biologinis prieinamumas, palyginti su 0,30 mg/kg į veną leidžiama doze, yra 82 %.

Pasiskirstymas

Metilnaltreksono bromidas audiniuose pasiskirsto vidutiniškai greitai. Pasiskirstymas esant pastoviai koncentracijai (V_{ss}) sudaro maždaug 1,1 l/kg. Pusiausvyrinė dializė rodo, kad metilnaltreksono bromidas minimaliai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (nuo 11,0 % iki 15,3 %).

Biotransformacija

Remiantis su ekskretais pašalinamų metilnaltreksono bromido metabolitų kiekiu, metilnaltreksono bromidas žmogaus organizme yra metabolizuojamas vidutiniškai. Konversija į metil-6-naltreksolio izomerus ir metilnaltreksono sulfatą yra pagrindinis metabolizmo kelias. Kiekvienam iš metil-6-naltreksolio izomerų būdingas kiek mažesnis nei pirminio junginio antagonistinis aktyvumas ir mažą ekspozicija plazmoje, sudaranti maždaug 8 % su vaistu susijusių medžiagų. Metilnaltreksono sulfatas yra neaktyvus metabolitas; jo kiekis plazmoje sudaro maždaug 25 % su vaistu susijusių medžiagų. Metilnaltreksono bromido N-demetilinimas gaminant naltreksoną nėra reikšmingas; naltreksono susidaro 0,06 % palyginti su skiriama doze.

Eliminacija

Metilnaltreksono bromidas daugiausia yra pašalinamas kaip nepakitusi veiklioji medžiaga. Maždaug pusė dozės pašalinama su šlapimu, kiek mažiau – su išmatomis. Galutinė pusinio pasiskirstymo trukmė ($t_{1/2}$) – maždaug 8 valandos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvo ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimo įtaka metilnaltreksono bromido poveikiui organizmui tirta po 8 tiriamuosius su ChildPugh A ir B klasių sunkumo sutrikimais lyginant su sveikais tiriamaisiais. Rezultatai reikšmingo kepenų veiklos sutrikimo poveikio metilnaltreksono bromido AUC arba C_{max} nerodė. Sunkaus kepenų veiklos sutrikimo įtaka metilnaltreksono bromido farmakokinetikai netirta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrime su savanoriais, kuriems nustatytas įvairaus laipsnio inkstų veiklos sutrikimas, vartojusiais vienkartinę 0,30 mg/kg metilnaltreksono bromido dozę, inkstų veiklos sutrikimas turėjo reikšmingą poveikį metilnaltreksono bromido pašalinimui iš inkstų. Kuo sunkesnis inkstų veiklos sutrikimas, tuo mažesnis metilnaltreksono bromido pašalinimas iš inkstų. Sunkus inkstų veiklos sutrikimas sumažino metilnaltreksono bromido pašalinimą iš inkstų nuo 8 iki 9 kartų, tačiau tai tik du kartus padidino bendrą metilnaltreksono bromido ekspoziciją (AUC). C_{max} reikšmingai nepakito. Vartojimo pacientams, kuriems nustatytas paskutinės stadijos inkstų veiklos nepakankamumas, reikalaujantis dializės, tyrimų neatlikta.

Vaikų populiacija

Vartojimo vaikams ir paaugliams tyrimų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Tyrime, kurio metu buvo lyginami sveikų, jaunų (18–45 metų amžiaus, $n = 10$) ir pagyvenusių (65 metų ir vyresnių, $n = 10$) tiriamųjų į veną po 24 mg leidžiamo metilnaltreksono bromido vienkartinių ir kartotinių dozių farmakokinetikos pobūdis, nustatyta minimali amžiaus įtaka metilnaltreksono bromido ekspozicijai. Pagyvenusiems žmonėms nusistovėjus pusiausvyrai C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 545 ng/ml ir 412 ng·h/ml, maždaug 8,1 % ir 20 %, didesnė nei jauniems tiriamiesiems. Todėl dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nereikia.

Lytis

Reikšmingų skirtumų pagal lytį nepastebėta.

Svoris

Integruota sveikų tiriamųjų farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad didėjant kūno svoriui didėjo metilnaltreksono bromido mg/kg koreguojamos dozės ekspozicija. Vidutinė 0,15 mg/kg metilnaltreksono bromido ekspozicija, esant didesniam už 38–114 kg svorio intervalui, buvo 179 ng h/ml (intervalas = 139–240 ng·h/ml). Šią 0,15 mg/kg dozės ekspoziciją galima pasiekti koreguojant dozę pagal svorio intervalą, taikant 8 mg dozę 38–62 kg kūno svoriui ir 12 mg dozę 62–114 kg kūno svoriui; vidutinė ekspozicija – 187 ng h/ml (intervalas = 148–220 ng·h/ml). Ši analizė taip pat parodė, kad, remiantis 301 ir 302 tyrimuose dalyvavusių pacientų kūno svorio pasiskirstymu, 8 mg dozė esant nuo 38 kg iki mažiau kaip 62 kg kūno svoriui ir 12 mg dozė esant 62–114 kg kūno svoriui atitinkamai atitinka vidutines 0,16 ng h/ml dozes (intervalas = 0,21–0,13 ng h/ml) ir 0,16 mg/kg (intervalas = 0,19–0,11 mg/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kai kurių su šunimis atliktų ikiklinikinių tyrimų metu pastebėtas poveikis širdžiai (Purkinje skaidulų veikimo potencialo pailgėjimas arba QTc intervalo pailgėjimas). Šio poveikio mechanizmas nežinomas, tačiau žmogaus širdies kalio jonų kanalas (hERG) nedalyvauja.

Relistor 150 mg/kg per parą injekcijos po oda sumažino žiurkių vaisingumą. Iki 25 mg/kg per parą dozės (18 kartų didesnės už ekspoziciją [AUC] žmonėms, po oda leidžiant 0,3 mg/kg dozę) poveikio vaisingumui ar bendrai reprodukcijai neturėjo.

Teratogeninis poveikis žiurkėms ar triušiams nenustatytas. Leidžiant 150/100 mg/kg per parą Relistor po oda, sumažėjo žiurkių jauniklių svoris; iki 25 mg/kg per parą dozės (18 kartų didesnės už

ekspoziciją [AUC] žmonėms, po oda leidžiant 0,3 mg/kg dozę) poveikio jauniklių atsivedimui ar jauniklių išgyvenimui ir augimui neturėjo.

Metilnaltreksono bromidas patenka į žindančių žiurkių pieną.

Bandymai atlikti su jaunos žiurkės ir šunimis. Nustatyta, kad po metilnaltreksono bromido injekcijų į veną jaunos žiurkės buvo jautresnės metilnaltreksono toksiškumui nei suaugusios. Jaunoms žiurkėms metilnaltreksono bromido injekcijos į veną buvo atliekamos 13 savaičių, neigiamas poveikis (konvulsijos ir pasunkėjęs kvėpavimas) pastebėtas nuo dozių (≥ 3 mg/kg per parą) ir ekspozicijų (5,4 karto didesnės ekspozicijos {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda), kurios buvo mažesnės nei sukėlusios panašų toksiškumą suaugusioms žiurkėms (20 mg/kg per parą). Jaunoms žiurkėms taikant 1 mg/kg per parą arba suaugusioms žiurkėms taikant 5 mg/kg dozę per parą (atitinkamai 1,6 ir 7,8 karto didesnę ekspoziciją {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda) nepastebėtas joks neigiamas poveikis.

13 savaičių taikant metilnaltreksono bromido injekcijas į veną panašus metilnaltreksono toksiškumas pastebėtas tiek jauniems, tiek suaugusiems šunims. Suaugusiems ir jauniems šunims skyrus metilnaltreksono bromido 20 mg/kg per parą dozę pastebėti klinikiniai CNS toksiškumo požymiai ir QTc intervalo pailgėjimas. Nenustatyta jokie šalutinio poveikio jauniems arba suaugusiems šunims taikant 5 mg/kg dozę per parą (44 kartų didesnę ekspoziciją {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Natrio kalcio edetatas
Glicino vandenilio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,4 ml injekcinio tirpalo.

Skaidrus I tipo stiklinis užpildytas švirkštas su nerūdijančio plieno adata, plastikiniu stūmokliu ir tvirtu polipropileno adatos dangteliu.

Pakuotėje gali būti 4, 7, 8 ir 10 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2008 m. liepos 2 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. gegužės 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,6 ml užpildytame švirkšte yra 12 mg metilnaltreksono bromido
Viename ml tirpalo yra 20 mg metilnaltreksono bromido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas, iš esmės be matomų dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Relistor skirtas 18 metų ir vyresnių suaugusių pacientų opioidų sukkelto vidurių užkietėjimo gydymui, kai atsakas į vidurių laisvinamuosius vaistinius preparatus buvo nepakankamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, kenčiantiems lėtinį skausmą (išskyrus paliatyvios slaugos pacientus, sergančius progresavusia liga)

Rekomenduojama metilnaltreksono bromido dozė yra 12 mg (0,6 ml tirpalo) po oda, kai reikia, skiriant mažiausiai 4 dozes per savaitę, iki karto per parą (7 dozės per savaitę).

Šiems pacientams gydymą įprastais vidurių laisvinamaisiais vaistiniais preparatais reikia nutraukti, kai pradedamas gydymas Relistor (žr. 5.1 skyrių).

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga (paliatyvios slaugos pacientams)

Rekomenduojama metilnaltreksono bromido dozė yra 8 mg (0,4 ml tirpalo) (pacientams, sveriantiems 38–61 kg) arba 12 mg (0,6 ml tirpalo) (pacientams, sveriantiems 62–114 kg).

Paprastai leidžiama viena dozė kas antrą parą. Dozes galima švirkšti ir su ilgesnėmis pertraukomis, pagal klinikinį poreikį.

Pacientams gali būti iš eilės kas 24 valandas leidžiamos dvi dozės tik tada, jei nebuvo atsako (žarnyno peristaltikos) į prieš parą skirtą dozę.

Pacientams, kurių svoris yra mažesnis nei 38 kg arba didesnis nei 114 kg, reikia vartoti Relistor, tiekiamą flakonais, nes rekomenduojama dozė mg/kg kūno svorio negali būti tiksliai pateikiama naudojant užpildytus švirkštus.

Pacientams, kuriems taikoma paliatyvi slauga, įprastas gydymas vidurių laisvinamaisiais preparatais papildomas vaistiniu preparatu Relistor (žr. 5.1 skyrių)

Ypatingos populiacijos

Senyvų žmonių populiacija

Dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), metilnaltreksono bromido dozę reikia sumažinti nuo 12 mg iki 8 mg (0,4 ml tirpalo), kai jie sveria 62–114 kg. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas ir kurių svoris yra už 62–114 kg svorio diapazono ribų (žr. 5.2 skyrių), apskaičiuotą mg/kg kūno svorio dozę reikia sumažinti 50 %. Šiems pacientams reikia vartoti Relistor, tiekiamą flakonais, o ne užpildytais švirkštais. Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas paskutinės stadijos inkstų veiklos sutrikimas ir kuriems atliekama hemodializė, nėra; šiems pacientams metilnaltreksono bromido vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasė), nėra; šiems pacientams metilnaltreksono bromido vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Metilnaltreksono bromido saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Relistor leidžiamas po oda.

Injekcijos vietą rekomenduojama keisti. Nerekomenduojama preparato švirkšti tose vietose, kur oda yra jautri, pažeista kraujosruvų, paraudusi ar sukietėjusi. Reikia vengti švirkšti srityse, kuriose yra randų ar strijų.

Relistor rekomenduojama švirkšti trijose kūno vietose: šlaunų, pilvo ir žastų srityse.

Relistor galima švirkšti neatsižvelgiant į maisto vartojimą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientus, kuriems nustatyta arba įtariama mechaninė virškinimo trakto obstrukcija, arba pacientams, kuriems yra padidinta rizika obstrukcijai pasikartoti arba pacientams, kuriems yra ūminė chirurginė pilvo liga, dėl galimos virškinimo trakto perforacijos, gydyti metilnaltreksono bromidu draudžiama.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Simptomų sunkumas ir pablogėjimas

Pacientai turi būti informuoti, kad reikia nedelsiant pranešti apie sunkius, nuolatinius ir (arba) stiprėjančius simptomus.

Pacientai turi būti informuoti, kad gydymo metu atsiradus sunkiam ar nepraeinančiam viduriavimui, reikia nutraukti gydymą metilnaltreksono bromidu ir kreiptis į savo gydytoją.

Su opioidų vartojimu nesusijęs vidurių užkietėjimas

Metilnaltreksono bromido aktyvumas tirtas pacientams, kuriems nustatytas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas. Todėl Relistor negalima gydyti pacientų, kuriems nustatytas su opioidų vartojimu nesusijęs vidurių užkietėjimas.

Greita išsituštinimo pradžia

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad gydymas metilnaltreksono bromidu gali greitai (vidutiniškai per 30-60 minučių) sukelti išsituštinimą.

Gydymo trukmė

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga

Gydymas metilnaltreksono bromidu nebuvo tirtas su suaugusiais pacientais, sergančiais progresavusia liga, klinikiniuose tyrimuose ilgiau nei 4 mėnesius ir todėl jį vartoti reikia ribotą laiko tarpą (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas

Metilnaltreksono bromido nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba dializės reikalaujantis paskutinės stadijos inkstų veiklos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto (VT) ligos ir VT perforacija

Pacientams, kuriems nustatyta virškinimo trakto pažeidimų arba tokių pažeidimų įtariama, metilnaltreksono bromido turi būti vartojama atsargiai.

Metilnaltreksono bromido vartojimas pacientams, kuriems atlikta kolostomija arba į pilvaplėvę įvestas kateteris, kurie serga aktyvia divertikulioze arba vidurių užkietėjimu, netirtas. Todėl šiems pacientams Relistor galima skirti tik atsargiai.

Po metilnaltreksono bromido patekimo į rinką gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos atvejus pacientams, pavartojusiems šio vaistinio preparato ir kuriems buvo sutrikimų, kurie gali būti susiję su lokaliu ar difuziniu virškinimo trakto sienelių struktūrinio vientisumo sumažėjimu (pvz., pepsinė opa, pseudoobstrukcija (Ogilvie sindromas), divertikulinė liga, infirtraciniai virškinamojo trakto piktybiniai navikai ar peritoninės metastazės). Turi būti atsižvelgtą į bendrą naudos ir rizikos santikį, skiriant metilnaltreksono bromido pacientams, kuriems yra tokios ar kitos būklės, kurios gali pažeisti virškinimo trakto sienelės vientisumą (pvz., Krono liga). Pacientus reikia stebėti dėl stipraus, nuolatinio ar sustiprėjusio pilvo skausmo. Jei šie simptomai pasireiškia, metilnaltreksono bromido vartojimą reikia nutraukti.

Opioidų nutraukimas

Simptomai būdingi opioidų nutraukimui, tokie kaip padidėjęs prakaitavimas, šaltkrėtis, vėmimas, pilvo skausmas, širdies plakimo jausmas ir karščio pylimas pasireiškė pacientams gydytiems metilnaltreksono bromidu. Pacientams, kuriems yra kraujo smegenų barjero pažeidimų, gali būti padidinta opioidų nutraukimo ir (arba) susilpnėjusi analgezijos rizika. Į tai turi būti atsižvelgiama, kai metilnaltreksono bromido skiriama tokiems pacientams.

Natrio kiekis

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. iš esmės sudėtyje natrio nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metilnaltreksono bromidas neturi įtakos citochromo P450 (CYP) izofermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai. Metilnaltreksono bromidas yra minimaliai metabolizuojamas CYP izofermentų. *In vitro* metabolizmo tyrimai rodo, kad metilnaltreksono bromidas neslopina CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 aktyvumo, nors jis yra silpnas CYP2D6 modelio substrato metabolizmo inhibitorius. Atliekant vaistų sąveikos klinikinį tyrimą su sveikais suaugusiais vyrais, po oda leidžiama 0,3 mg/kg metilnaltreksono bromido dozė reikšmingo poveikio CYP2D6 substrato dekstrometorfano metabolizmui neturėjo.

Su organinių katijonų nešikliu (angl. organic cation transporter, OCT) susijusios vaistų sąveikos tarp metilnaltreksono bromido ir OCT inhibitoriaus galimybė buvo tirta dalyvaujant 18 sveikų tiriamųjų, palyginant vienkartinės metilnaltreksono bromido dozės farmakokinetines savybes prieš ir po kartotinių 400 mg cimetidino dozių. Metilnaltreksono bromido išskyrimas per inkstus po kartotinių cimetidino dozių vartojimo sumažėjo (nuo 31 l/val. iki 18 l/val.). tačiau bendrą klirensą tai sumažino nežymiai (nuo 107 l/val. iki 95 l/val.). Todėl prieš ir po kartotinių cimetidino dozių vartojimo reikšmingo metilnaltreksono bromido AUC pokyčio kartu su C_{max} , nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie metilnaltreksono bromido vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, vartojant didelėmis dozėmis (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Metilnaltreksono bromidor nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar metilnaltreksono bromidas išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad metilnaltreksono bromidas išsiskiria su motinos pienu. Sprendžiant, ar tęsti, ar nutraukti maitinimą krūtimi arba gydymą metilnaltreksono bromidu, reikia atsizvelgti į maitinimo krūtimi naudą kūdikiui ir gydymo metilnaltreksono bromido naudą moteriai.

Vaisingumas

Poodinės Relistor injekcijos 150 mg/kg kūno svorio paros dozėmis sumažino žiurkių vaisingumą. Iki 25 mg/kg/ kūno svorio paros dozės (18 kartų didesnė už ekspoziciją [AUC] žmonėms skiriant poodinę 0,3 mg/kg kūno svorio dozę) neįtakojė vaisingumo ar bendros reprodukcijos charakteristikos.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Metilnaltreksono bromidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gali pasireikšti svaigulys, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios visiems metilnaltreksono bromidą vartojusiems pacientams visų placebo kontroliuojamų tyrimų fazių metu buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas ir dujų susikaupimas. Apskritai šios reakcijos buvo lengvos arba vidutinio stiprumo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir

dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: svaigulys

Dažni: lengvi panašūs į opioidų nutraukimo simptomai (tokių kaip: šaltkrėtis, drebulys, sloga, pasišiaušę plaukeliai, karščio pylimas, širdies plakimo jausmas, padidėjęs prakaitavimas, vėmimas, pilvo skausmas)

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnis nežinomas: virškinimo trakto perforacija (žr. 4.4 skyrių)

Dažni: vėmimas.

Labai dažni: pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, dujų susikaupimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: reakcijos injekcijos vietoje (pvz., gėlimas, deginimas, skausmas, paraudimas, edema).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Su sveikais savanoriais atlikto tyrimo metu nustatyti ortostatinės hipotenzijos atvejai, susiję su 0,64 mg/kg dozės sušvirkštimu į veną iš karto.

Perdozavus reikia stebėti, ar nepasireiškia ortostatinės hipotenzijos požymiai bei simptomai, ir pranešti apie tai gydytojui. Reikia pradėti atitinkamą gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vidurių laisvinamieji preparatai, periferinių opioidinių receptorių antagonistai, ATC kodas – A06AH01

Veikimo mechanizmas

Metilnaltreksono bromidas yra selektyvus opioidų jungimosi prie miu (μ) receptorių antagonistas. *In vitro* tyrimai parodė, kad metilnaltreksono bromidas yra miu opioidinių receptorių antagonistas (inhibicijos konstanta $[K_i] = 28$ nM), kuris 8 kartus silpniau veikia kapa opioidinius receptorių ($K_i = 230$ nM) ir kurio yra daug mažesnis afinitetas delta opioidiniams receptoriams.

Metilnaltreksono bromido, kaip ketvirtinio amino, gebėjimas prasiskverbti pro kraujo-smegenų barjerą (angl. blood-brain barrier) yra ribotas. Tai leidžia metilnaltreksono bromidui, kaip periferiškai

veikiančiam miu opioidinių receptorių antagonistui, veikti tokiuose audiniuose kaip virškinimo traktas, netrikdant opioidų perduodamo analgetinio poveikio centrinei nervų sistemai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, kenčiantiems lėtinį nevēžinį skausmą
Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas gydant opioidų sukeltą vidurių užkietėjimą pacientams, kenčiantiems lėtinį nevēžinį skausmą, buvo pademonstruotas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime (tyrimas 3356). Šiame tyrime vidutinis pacientų amžius buvo 49 metai (23-83 m. aprėptis); 60% tiriamųjų buvo moterys. Daugumos pacientų pagrindinė diagnozė buvo nugaros skausmas.

Tyrime 3356 buvo lyginami 4 savaičių trukmės gydymo metodai: 12 mg metilnaltrekso bromido kartą per parą ir 12 mg metilnaltrekso bromido kas antrą parą su placebo. Po 4 savaičių dvigubai koduoto laikotarpio buvo 8 savaičių atviras laikotarpis, kurio metu metilnaltreksono bromidas buvo vartojamas pagal reikalą, tačiau ne dažniau, nei kartą per parą. Iš viso 460 pacientų (metilnaltreksono bromido 12 mg kartą per parą, n=150, metilnaltreksono bromido 12 mg kas antrą parą, n=148, placebo, n=162) buvo gydyta dvigubai koduotu laikotarpiu. Pacientai kentėjo nuo lėtinio nevēžinio skausmo ir vartojo opioidus stabilias, atitinkančias mažiausiai 50 mg geriamojo morfino, dozes per parą. Pacientai sirgo opioidų sukeltu vidurių užkietėjimu (<3 pasituštinimų be pagalbinių vaistų per savaitę atrankos metu). Pacientai turėjo nutraukti visus anksčiau vartotus vidurių laisvinamuosius vaistus.

Pirmasis sudėtinės pirminės vertinamosios baigties kriterijus buvo pacientų, pasituštinusių be pagalbinių vaistinių preparatų, per 4 valandas po pirmosios paskirtos dozės, proporcija, o antrasis – aktyvių injekcijų, sukėlusių pasituštinimą be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas dvigubai koduotos fazės metu, procentas. Pasituštinimas be pagalbinių vaistinių preparatų buvo apibūdinamas kaip pasituštinimas be vidurių laisvinamųjų vaistinių preparatų per pastarąsias 24 valandas.

Pasituštinusių be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas po pirmosios dozės pavartojimo pacientų dalis buvo 34,2% sudėtinėje metilnaltreksono bromido grupėje, palyginus su 9,9% placebo grupėje (p<0,001). Vidutinis metilnaltreksono bromido, sukėlusio pasituštinimą be pagalbinių vaistinių preparatų per 4 valandas, procentas buvo 28,9% ir 30,2% atitinkamai, grupėse skiriant kartą per parą ir kas antrą parą, palyginus su 9,4% ir 9,3% atitinkamose placebo grupėse (p <0,001).

4 savaičių dvigubai koduoto laikotarpio metu varbiausia antrinė vertinamoji baigtis koreguoto savaitinių pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų vidutinio pokyčio nuo pradinio lygio vertinimo kriterijus metilnaltreksono bromido 12 mg per parą gydymo grupėje buvo 3,1, metilnaltreksono bromido 12 mg kas antrą parą gydymo grupėje – 2,1, o placebo grupėje – 1,5. Pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų per savaitę skirtumas tarp metilnaltreksono bromido 12 mg kartą per parą ir placebo buvo 1,6 ir buvo statistiškai reikšmingas (p < 0,001) ir kliniškai reikšmingas.

Kita tirta antrinė vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kurie tuštinosi be pagalbinių vaistinių preparatų ≥ 3 kartus per savaitę 4 savaičių dvigubai koduotos fazės metu. Tai buvo pasiekta 59% pacientų grupėje, kurioje kasdien gavo 12 mg metilnaltreksono (p<0,001, palyginus su placebo), 61% gavusių kas antrą parą (p<0,001, palyginus su placebo) ir 38% placebo gydytų pacientų. Papildoma analize buvo įvertintas pacientų, kurie tuštinosi be pagalbinių vaistinių preparatų ≥ 3 kartus per savaitę ir kuriems pilnų pasituštinimų be pagalbinių vaistinių preparatų skaičius per savaitę padidėjo ≥ 1 mažiausiai 3 iš 4 gydymo savaičių, procentas. Tai buvo pasiekta 28,7% pacientų iš grupės, kuri kasdien gavo 12 mg metilnaltreksono (p<0,001, palyginus su placebo), 14,9% jį gavusių kas antrą parą (p=0,012, palyginus su placebo) ir 6,2% placebo gydytų pacientų.

Nebuvo įrodymų, kad nuo lyties priklausytų saugumas ir veiksmingumas. Rasės poveikio negalima analizuoti, nes tyrimo populiacija buvo daugiausiai europidai (90 %). Tiek metilnaltreksonu gydytų

pacientų, tiek placebo gydytų pacientų vidutinė opioidų paros dozė reikšmingai nesiskyrė nuo pradinio lygio.

Tiek metilnaltreksono bromidu gydytų pacientų, tiek placebo gydytų pacientų skausmo balai kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo pradinio lygio.

Klinikiniuose tyrimuose nebuvo tirtas metilnaltreksono bromido vartojimas ilgiau nei 48 savaitės opioidų sukeltam vidurių užkietėjimui gydyti nebuvo vertintas.

Opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusia liga
Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas gydant opioidų sukeltą vidurių užkietėjimą pacientams, kuriems teikiama paliatyvi priežiūra, buvo tiriamas dviejų randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu. Šiuose tyrimuose amžiaus mediana buvo 68 metai (21-100 m. aprėptis); 51 % tiriamųjų sudarė moterys. Abiejuose tyrimuose pacientai sirgo progresavusia mirtina liga, jų gyvenimo trukmės tikimybė buvo ribota, daugumai nustatyta pirminė neišgydomo vėžio diagnozė; kitiems nustatyta paskutinės stadijos lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) ir (arba) emfizemos, širdies ir kraujagyslių ligos ir (arba) širdies nepakankamumo, Alzheimerio ligos ir (arba) demencijos, ŽIV ir (arba) AIDS ar kitų progresavusių ligų pirminė diagnozė. Prieš atranką pacientams nustatytas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas, apibrėžiamas kaip <3 tuštinimaisi praėjusią savaitę arba jokio tuštinimosi >2 paras.

301 tyrimo metu vienkartinė, dvigubai akla, po oda vartojama metilnaltreksono bromido 0,15 mg/kg dozė arba 0,3 mg/kg dozė buvo lyginama su placebo. Po dvigubai akla vartojamos dozės buvo atviras 4 savaitių dozavimo laikotarpis, kai metilnaltreksono bromido galėjo būti vartojama pagal poreikį, ne dažniau kaip 1 dozė per 24 valandų laikotarpį. Per abu tyrimo laikotarpius pacientai laikėsi savo įprasto vidurių paleidžiančių vaistų vartojimo režimo. Iš viso tyrime dvigubai aklo laikotarpio metu buvo gydomi 154 pacientai (metilnaltreksono bromidas 0,15 mg/kg, n = 47, metilnaltreksono bromidas 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52). Pagrindinis vertinimo kriterijus – dalis pacientų, kurie natūraliai tuštinosi per 4 valandas po dvigubai aklo tyrimo vaistinio preparato dozės vartojimo. Metilnaltreksono bromidu gydytų pacientų tuštinimasis per 4 valandas po dvigubai akla vartojamos dozės (62 % – 0,15 mg/kg ir 58 % – 0,3 mg/kg) buvo daug dažnesnis nei placebo gydytų pacientų (14 %); kiekvienos dozės p<0,0001, palyginti su placebo.

302 tyrimo metu dvigubai akla, po oda kas antrą dieną 2 savaites vartojamos metilnaltreksono bromido dozės buvo lyginamos su placebo. Pirmąją savaitę (1, 3, 5, 7 dieną) pacientai vartojo 0,15 mg/kg metilnaltreksono bromidą arba placebo. Antrąją savaitę pacientui skirta dozė galėjo būti didinama iki 0,30 mg/kg, jei pacientas iki 8 dienos natūraliai tuštinosi 2 arba mažiau kartų. Buvo analizuojami 133 pacientų (62 vartojo metilnaltreksono bromidą, 71 – placebo) duomenys. Buvo du pagrindiniai vertinimo kriterijai: dalis pacientų, kurie natūraliai pasituštino per 4 valandas po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės pavartojimo, ir dalis pacientų, kurie natūraliai pasituštino per 4 valandas po ne mažiau kaip 2 iš pirmųjų 4 tiriamojo vaistinio preparato dozių pavartojimo. Metilnaltreksono bromidą vartojusių pacientų tuštinimasis per 4 valandas po pirmosios dozės (48 %) buvo dažnesnis nei placebo vartojusių pacientų (16 %); p<0,0001. Metilnaltreksono bromidą vartojusių pacientų tuštinimasis per 4 valandas po ne mažiau kaip 2 iš pirmųjų 4 dozių (52 %) buvo daug dažnesnis nei placebo vartojusių pacientų (9 %); p<0,0001. Pacientams, kurių išmatos pradinio vertinimo metu buvo skystos, reikšmingo išmatų konsistencijos pagerėjimo nenustatyta.

Abiejų tyrimų metu negauta jokių duomenų apie skirtingą amžiaus ar lyties įtaką saugumui ar veiksmingumui. Poveikio pagal rasę analizuoti nebuvo galima, nes didžiąją tyrimo populiacijos dalį sudarė baltaodžiai (88 %).

Atsako ilgaamžiškumas buvo nustatytas 302 tyrime, kuriame per 2 savaitių, dvigubai akla laikotarpį tuštinimosi atsako dažnis buvo pastovus nuo 1 iki 7 dozės.

Metilnaltreksono bromido veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo nustatytas 301 tyrime, taikant atvirą gydymą nuo 2 dienos iki 4 savaitės, ir dviejuose atviruose išplėstiniuose tyrimuose (301EXT ir

302EXT), kuriuose metilnaltreksono bromidas buvo skiriamas pagal poreikį iki 4 mėnesių (iki šiol tik 8 pacientams). 301, 301EXT ir 302EXT tyrimų metu bent vieną atvirą dozę iš viso vartojo atitinkamai 136, 21 ir 82 pacientai. Relistor buvo skiriamas kas 3,2 dienas (dozavimo intervalo mediana, 1–39 dienų ribose).

Tų pacientų, kurie toliau buvo gydomi, tuštinimosi atsako dažnis išliko visų išplėstinių tyrimų metu.

Šiuose tyrimuose reikšmingo ryšio tarp opioidų dozės, vartotos pradinio vertinimo metu, ir tuštinimosi atsako metilnaltreksono bromidu gydytiems pacientams nenustatyta. Be to, paros opioidų dozės mediana reikšmingai nesiskyrė nuo pradinės dozės nei metilnaltreksono bromidą, nei placebo vartojusiems pacientams. Kliniškai reikšmingų skausmo balų pokyčių nuo pradinių duomenų nei metilnaltreksono bromidą, nei placebo vartojusiems pacientams nenustatyta.

Poveikis širdies repoliarizacijai

Dvigubai aklo, randomizuoto, paralelinių grupių EKG tyrimo metu 207 sveikiems savanoriams po oda leidžiant vienkartinės metilnaltreksono bromido dozes (0,15, 0,30 ir 0,50 mg/kg), jokių QT/QTc pailgėjimo ar poveikio antriniam EKG parametrui arba bangų morfologijai požymių, palyginti su placebo ir teigiamu kontroliniu preparatu (per burną vartojamu 400 mg moksifloksacinu), nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Metilnaltreksono bromidas absorbuojamas greitai, didžiausios koncentracijos (C_{max}) nustatytos po vartojimo po oda praėjus maždaug 0,5 valandos. C_{max} bei plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC), didinant dozę nuo 0,15 mg/kg iki 0,5 mg/kg, didėja proporcingai dozei. Absoliutus 0,30 mg/kg po oda leidžiamos dozės biologinis prieinamumas, palyginti su 0,30 mg/kg į veną leidžiama doze, yra 82 %.

Pasiskirstymas

Metilnaltreksono bromidas audiniuose pasiskirsto vidutiniškai greitai. Pasiskirstymas esant pastoviai koncentracijai (V_{ss}) sudaro maždaug 1,1 l/kg. Pusiausvyrinė dializė rodo, kad metilnaltreksono bromidas minimaliai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (nuo 11,0 % iki 15,3 %).

Biotransformacija

Remiantis su ekskretais pašalinamų metilnaltreksono bromido metabolitų kiekiu, metilnaltreksono bromidas žmogaus organizme yra metabolizuojamas vidutiniškai. Konversija į metil-6-naltreksolio izomerus ir metilnaltreksono sulfatą yra pagrindinis metabolizmo kelias. Kiekvienam iš metil-6-naltreksolio izomerų būdingas kiek mažesnis nei pirminio junginio antagonistinis aktyvumas ir mažą ekspozicija plazmoje, sudaranti maždaug 8 % su vaistu susijusių medžiagų. Metilnaltreksono sulfatas yra neaktyvus metabolitas; jo kiekis plazmoje sudaro maždaug 25 % su vaistu susijusių medžiagų. Metilnaltreksono bromido N-demetilinimas gaminant naltreksoną nėra reikšmingas; naltreksono susidaro 0,06 % palyginti su skiriama doze.

Eliminacija

Metilnaltreksono bromidas daugiausia yra pašalinamas kaip nepakitusi veiklioji medžiaga. Maždaug pusė dozės pašalinama su šlapimu, kiek mažiau – su išmatomis. Galutinė pusinio pasiskirstymo trukmė ($t_{1/2}$) – maždaug 8 valandos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvo ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimo įtaka metilnaltreksono bromido poveikiui organizmui tirta po 8 tiriamuosius su ChildPugh A ir B klasių sunkumo sutrikimais lyginant su sveikais tiriamaisiais. Rezultatai reikšmingo kepenų veiklos sutrikimo poveikio metilnaltreksono bromido AUC arba C_{max} nerodė. Sunkaus kepenų veiklos sutrikimo įtaka metilnaltreksono bromido farmakokinetikai netirta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrime su savanoriais, kuriems nustatytas įvairaus laipsnio inkstų veiklos sutrikimas, vartojusiais vienkartinę 0,30 mg/kg metilnaltreksono bromido dozę, inkstų veiklos sutrikimas turėjo reikšmingą poveikį metilnaltreksono bromido pašalinimui iš inkstų. Kuo sunkesnis inkstų veiklos sutrikimas, tuo mažesnis metilnaltreksono bromido pašalinimas iš inkstų. Sunkus inkstų veiklos sutrikimas sumažino metilnaltreksono bromido pašalinimą iš inkstų nuo 8 iki 9 kartų, tačiau tai tik du kartus padidino bendrą metilnaltreksono bromido ekspoziciją (AUC). C_{max} reikšmingai nepakito. Vartojimo pacientams, kuriems nustatytas paskutinės stadijos inkstų veiklos nepakankamumas, reikalaujantis dializės, tyrimų neatlikta.

Vaikų populiacija

Vartojimo vaikams ir paaugliams tyrimų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Tyrime, kurio metu buvo lyginami sveikų, jaunų (18–45 metų amžiaus, $n = 10$) ir pagyvenusių (65 metų ir vyresnių, $n = 10$) tiriamųjų į veną po 24 mg leidžiamo metilnaltreksono bromido vienkartinių ir kartotinių dozių farmakokinetikos pobūdis, nustatyta minimali amžiaus įtaka metilnaltreksono bromido ekspozicijai. Pagyvenusiems žmonėms nusistovėjus pusiausvyrai C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 545 ng/ml ir 412 ng·h/ml, maždaug 8,1 % ir 20 %, didesnė nei jauniems tiriamiesiems. Todėl dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nereikia.

Lytis

Reikšmingų skirtumų pagal lytį nepastebėta.

Svoris

Integruota sveikų tiriamųjų farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad didėjant kūno svoriui didėjo metilnaltreksono bromido mg/kg koreguojamos dozės ekspozicija. Vidutinė 0,15 mg/kg metilnaltreksono bromido ekspozicija, esant didesniai už 38–114 kg svorio intervalui, buvo 179 ng h/ml (intervalas = 139–240 ng·h/ml). Šią 0,15 mg/kg dozės ekspoziciją galima pasiekti koreguojant dozę pagal svorio intervalą, taikant 8 mg dozę 38–62 kg kūno svoriui ir 12 mg dozę 62–114 kg kūno svoriui; vidutinė ekspozicija – 187 ng h/ml (intervalas = 148–220 ng·h/ml). Ši analizė taip pat parodė, kad, remiantis 301 ir 302 tyrimuose dalyvavusių pacientų kūno svorio pasiskirstymu, 8 mg dozė esant nuo 38 kg iki mažiau kaip 62 kg kūno svoriui ir 12 mg dozė esant 62–114 kg kūno svoriui atitinkamai atitinka vidutinės 0,16 ng h/ml dozės (intervalas = 0,21–0,13 ng h/ml) ir 0,16 mg/kg (intervalas = 0,19–0,11 mg/kg).

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo iki klinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kai kurių su šunimis atliktų iki klinikinių tyrimų metu pastebėtas poveikis širdžiai (Purkinje skaidulų veikimo potencialo pailgėjimas arba QTc intervalo pailgėjimas). Šio poveikio mechanizmas nežinomas, tačiau žmogaus širdies kalio jonų kanalas (hERG) nedalyvauja.

Relistor 150 mg/kg per parą injekcijos po oda sumažino žiurkių vaisingumą. Iki 25 mg/kg per parą dozės (18 kartų didesnės už ekspoziciją [AUC] žmonėms, po oda leidžiant 0,3 mg/kg dozę) poveikio vaisingumui ar bendrai reprodukcijai neturėjo.

Teratogeninis poveikis žiurkėms ar triušiams nenustatytas. Leidžiant 150/100 mg/kg per parą Relistor po oda, sumažėjo žiurkių jauniklių svoris; iki 25 mg/kg per parą dozės (18 kartų didesnės už

ekspoziciją [AUC] žmonėms, po oda leidžiant 0,3 mg/kg dozę) poveikio jauniklių atsivedimui ar jauniklių išgyvenimui ir augimui neturėjo.

Metilnaltreksono bromidas patenka į žindančių žiurkių pieną.

Bandymai atlikti su jaunos žiurkės ir šunimis. Nustatyta, kad po metilnaltreksono bromido injekcijų į veną jaunos žiurkės buvo jautresnės metilnaltreksono toksiškumui nei suaugusios. Jaunoms žiurkėms metilnaltreksono bromido injekcijos į veną buvo atliekamos 13 savaičių, neigiamas poveikis (konvulsijos ir pasunkėjęs kvėpavimas) pastebėtas nuo dozių (≥ 3 mg/kg per parą) ir ekspozicijų (5,4 karto didesnės ekspozicijos {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda), kurios buvo mažesnės nei sukėlusios panašų toksiškumą suaugusioms žiurkėms (20 mg/kg per parą). Jaunoms žiurkėms taikant 1 mg/kg per parą arba suaugusioms žiurkėms taikant 5 mg/kg dozę per parą (atitinkamai 1,6 ir 7,8 karto didesnę ekspoziciją {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda) nepastebėtas joks neigiamas poveikis.

13 savaičių taikant metilnaltreksono bromido injekcijas į veną panašus metilnaltreksono toksiškumas pastebėtas tiek jauniems, tiek suaugusiems šunims. Suaugusiems ir jauniems šunims skyrus metilnaltreksono bromido 20 mg/kg per parą dozę pastebėti klinikiniai CNS toksiškumo požymiai ir QTc intervalo pailgėjimas. Nenustatyta jokie šalutinio poveikio jauniems arba suaugusiems šunims taikant 5 mg/kg dozę per parą (44 kartų didesnę ekspoziciją {AUC} nei suaugusiems žmonėms skyrus 0,15 mg/kg dozę po oda).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Natrio kalcio edetatas
Glicino vandenilio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir, jos turinys

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,6 ml injekcinio tirpalo.

Skaidrus I tipo stiklinis užpildytas švirkštas su nerūdijančio plieno adata, plastikiniu stūmokliu ir tvirtu polipropileno adatos dangteliu.

Pakuotėje gali būti 4, 7, 8 ir 10 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2008 m. liepos 2 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. gegužės 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT FLAKONO DĖŽUTĖS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Relistor 12 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,6 ml flakone yra 12 mg metilnaltreksono bromido.

Viename ml tirpalo yra 20 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Vienas 0,6 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RELISTOR 12 mg/0,6 mL

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT FLAKONO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,6 ml flakone yra 12 mg metilnaltreksono bromido.

Viename ml tirpalo yra 20 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Du 0,6 ml flakonai

2 sterilūs 1 ml injekciniai švirkštai su ištraukiama injekcine adata

4 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT FLAKONO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,6 ml flakone yra 12 mg metilnaltreksono bromido.
Viename ml tirpalo yra 20 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Septyni 0,6 ml flakonai
7 sterilūs 1 ml injekciniai švirkštai su ištraukiama injekcine adata
14 alkoholiu suvilgytų tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 8 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,4 ml užpildytame švirškšte yra 8 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirškštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 8 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 8 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,4 ml užpildytame švirškšte yra 8 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

7 užpildyti švirškštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 8 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 8 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,4 ml užpildytame švirkšte yra 8 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

8 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJO PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 8 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 8 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,4 ml užpildytame švirškšte yra 8 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

10 užpildyti švirškštų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 8 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,6 ml užpildytame švirškšte yra 12 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirškštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 12 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Relistor 12 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,6 ml užpildytame švirškšte yra 12 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

7 užpildyti švirškštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 12 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,6 ml užpildytame švirškšte yra 12 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

8 užpildyti švirškštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 12 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte

Metilnaltreksono bromidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,6 ml užpildytame švirškšte yra 12 mg metilnaltreksono bromido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti), natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

10 užpildytų švirškštų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/463/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RELISTOR 12 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DANGTELIO ETIKETĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖKLO DANGTELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 8 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Metilnaltreksono bromidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bausch Health Ireland Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Leisti po oda (s.c.)

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

0,4 ml tirpalo (8 mg metilnaltreksono bromido)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTO ŽENKLINIMO TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Relistor 8 mg injekcija
Metilnaltreksono bromidas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DANGTELIO ETIKETĖS TEKSTAS (ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖKLO DANGTELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Metilnaltreksono bromidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bausch Health Ireland Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Leisti po oda (s.c.)

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

0,6 ml tirpalo (12 mg metilnaltreksano bromido)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTO ŽENKLINIMO TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Relistor 12 mg injekcija
Metilnaltreksono bromidas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

TARPINĖS DĖŽUTĖS ŽENKLINIMO TEKSTAS (ANT FLAKONO DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relistor 12 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas

Metilnaltreksono bromidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Bausch Health Ireland Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Panaudojus švirkšto adata įtraukiama atgal

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ŽENKLINIMO TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Relistor 12 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas

Metilnaltreksono bromidas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,6 ml tirpalo (12 mg metilnaltreksano bromido)

6. KITA

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Relistor 12 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas

Metilnaltreksono bromidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.)
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Relistor ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Relistor
3. Kaip vartoti Relistor
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Relistor
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Relistor ir kam jis vartojamas

Relistor sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos metilnaltreksono bromidas, kuri pašalina opioidinių nuskausminamųjų vaistų nepageidaujamą poveikį žarnynui.

Jis gydo vidurių užkietėjimą, kurį sukelia stiprūs ir vidutinio stiprumo nuskausminamieji vaistai, vadinami opioidais (pvz., morfinas ar kodeinas). Jis yra skiriamas pacientams, kai kiti vidurių laisvinamieji vaistai veikia nepakankamai. Opioidus skiria gydytojas. Ggydytojas jums pasakys, ar turėtumėte nutraukti vartoti savo įprastus vidurių laisvinamuosius vaistus, ar toliau juos vartoti, kai pradėsite vartoti šį vaistą.

Šis vaistas skirtas suaugusiems (nuo 18 metų).

2. Kas žinotina prieš vartojant Relistor

Relistor vartoti negalima

- jeigu yra alergija metilnaltreksono bromidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jūs arba Jūsų gydytojas žino, kad Jums yra buvęs arba yra žarnų nepraeinamumas arba Jūsų žarnyno būseną reikalauja skubios chirurginės intervencijos (tai turi diagnozuoti Jūsų gydytojas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Relistor.

- Jei jums pasireiškia sunkūs vidurių simptomai, kurie tęsiasi arba pablogėja, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti kiaurymės žarnų sienoje atsiradimo (žarnyno perforacijos) požymiai. Žr. 4 skyrių.
- Jeigu sergate Krono liga arba skrandžio ar žarnyno opa.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jus pykina, vemiate, krečia drebulys, prakaituojate, skauda pilvą ir (arba) praėjus nedaug laiko po Relistor pavartojimo jaučiate greitą širdies plakimą.

- Jeigu sergate sunkia kepenų arba inkstų liga.
- Jeigu pasireiškia sunkus arba nepraeinantis viduriavimas (dažnas išsituštinimas vandeningomis išmatomis), nedelsiant nutraukite gydymą ir kreipkitės į gydytoją.
- Svarbu būti netoli tualetu, kur prireikus galima gauti pagalbos, nes išsituštinimas gali prasidėti per 30 minučių po vaistinio preparato suleidimo.
- Jeigu Jums pasireiškia vidurių skausmas, kuris tęsiasi, pykinimas (šleikštulys) arba vėmimas, kuris dabar atsirado arba sustiprėjo, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu Jums atlikta kolostomija, į pilvo ertmę įstatytas vamzdelis (pilvaplėvės kateteris) arba sergate divertikuline liga arba išmatų „kamščiu“, kreipkitės į gydytoją, nes šį vaistą minėtomis alinkybėmis reikia skirti atsargiai.
- Jeigu jums taikomas palaikomasis Jūsų progresavusios ligos gydymas, šis vaistas bus vartojamas tik ribotą laiko tarpą, paprastai trumpiau nei 4 mėnesius.
- Šiuo vaistu negalima gydyti pacientų, kuriems nustatytas su opioidų vartojimu nesusijęs vidurių užkietėjimas. Jeigu Jums buvo vidurių užkietėjimas prieš vartojant opioidus (nuo skausmo), reikia kreiptis į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes galimi pavojai ir nauda nežinomi.

Kiti vaistai ir Relistor

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojas gali leisti jums vartoti kitus vaistus, įskaitant tuos, kurie vartojami nuo vidurių užkietėjimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Metilnaltreksono bromidopoveikis nėščioms moterims nežinomas. Jūsų gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Relistor, jeigu esate nėščia.

Šį vaistą vartojančios moterys turi nežindyti, nes nežinoma, ar metilnaltreksono bromidas nepatenka į moters pieną.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Galvos svaigimas yra dažnas šio vaisto nepageidaujamas poveikis. Tai gali paveikti jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Relistor medžiagas

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., iš esmės natrio nėra.

3. Kaip vartoti Relistor

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė ilgalaikį skausmą patiriantiems pacientams (išskyrus pacientus, kuriems dėl progresavusios ligos taikomas palaikomasis gydymas) yra 12 mg metilnaltreksono bromido (0,6 ml tirpalo) suleidžiant po oda, kai reikia, tačiau skiriant mažiausiai 4 kartus per savaitę iki karto per parą (7 kartus per savaitę).

Rekomenduojama dozė yra 8 mg metilnaltreksono bromido (0,4 ml tirpalo) pacientams, kuriems taikomas palaikomasis progresavusios ligos gydymas, sveriantiems 38–61 kg arba 12 mg (0,6 ml tirpalo) (pacientams, sveriantiems 62–114 kg). Ši dozė skiriama kas 48 valandas (kas dvi paras), leidžiant po oda.

Jūsų dozę nustatys gydytojas.

Šis vaistas leidžiamas po oda (poodinė injekcija) (1) viršutinėje kojų dalyje (šlaunyse), (2) pilvo (skrandžio) srityje arba (3) viršutinėje rankų dalyje (žaste, jei nesileidžiama savarankiškai). (RELISTOR PARUOŠIMO IR LEIDIMO NURODYMAI pateikti šio lapelio pabaigoje).

Išsituštinimas gali prasidėti po injekcijos praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų, todėl rekomenduojama, kad netoli jūsų būtų tualetas ar basonas (pakišamas išmatų rinktuvas).

Ką daryti pavartojus per didelę Relistor dozę?

Pavartojus per didelę šio vaisto dozę (suleidus per didelę dozę vieną kartą arba atliekant kelias injekcijas per 24 valandas), atsistoję galite jausti galvos svaigimą, todėl reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vaistininką. Visada su savimi turėkite vaistinio preparato išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Relistor

Praleidus dozę, reikia kiek galima greičiau kreiptis į gydytoją arba vaistininką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Relistor

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu norite nustoti vartoti šį vaistą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Relistor vartojantiems pacientams buvo pastebėta kiaurymės atsiradimo žarnų sienelėje (virškinimo trakto perforacijos) atvejų. Iš turimų duomenų nežinoma, kaip dažnai tai nutinka. Jeigu jums prasidea vidurių skausmas, kuris stiprėja, arba nepraeina, nustokite vartoti vaistą ir nedelsiant paskambinkite savo gydytojui.

Šie nepageidaujami poveikiai yra labai dažni ir pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 žmonių. Jeigu jums atsirado bet kuris iš šių nepageidaujamų poveikių, kuris arba stiprėja, arba nepraeina, turite kreiptis į savo gydytoją:

- pilvo skausmas (vidurių gėla);
- pykinimas (šleikštulys);
- viduriavimas (dažnas išsituštinimas vandeningomis išmatomis)
- dujų susikaupimas (pilvo pūtimas).

Kiti dažni nepageidaujami poveikiai, kurie gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių, yra:

- svaigulys (apsvaigimas).

- į opioidų nutraukimą panašūs simptomai (bet kas iš šių: šalčio pojūtis, drebulys, sloga, prakaitavimas, pasišiaušę plaukai, karščio pylimas, greitas širdies plakimas)
- reakcija injekcijos vietoje (pvz., gėlimas, deginimas, skausmas, paraudimas, edema);
- Vėmimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Relistor

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą vartokite tik jeigu tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas ir be nuosėdų ar dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Relistor sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra metilnaltreksono bromidas. Kiekviename 0,6 ml flakone yra 12 mg metilnaltreksono bromido. Viename ml tirpalo yra 20 mg metilnaltreksono bromido
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) ir natrio hidroksidas (pH koreguoti).

Relistor išvaizda ir kiekis pakuotėje

Relistor yra injekcinis tirpalas. Jis yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas ir be nuosėdų ar dalelių.

Kiekviename flakone yra 0,6 ml tirpalo.

Pakuotes su keliais flakonais sudaro dėžutės, kuriose yra vienas buteliukas, vienas 1 ml injekcinis švirkštas su įtraukiama injekcine adata ir du alkoholiu suvilgyti tamponai.

Tiekiamos toliau nurodytos pakuotės.

Vienas flakonas

Pakuotėje yra 2 flakonai, 2 injekciniai švirkštai su įtraukiama injekcine adata ir 4 alkoholiu suvilgyti tamponai (t. y., 2 dėžutės).

Pakuotėje yra 7 flakonai, 7 injekciniai švirkštai su įtraukiama injekcine adata ir 14 alkoholiu suvilgyti tamponai (t. y., 7 dėžutės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

PACIENTO APKLAUSOS ANKETA

Šioje dalyje yra svarbūs klausimai, į kuriuos turite atsakyti prieš pradėdami vartoti Relistor ir gydymo preparatu Relistor metu.

Jei naudojant preparatą į kurį nors toliau pateiktą klausimą atsakysite „Ne“, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

1. Ar dėl savo ligos vartojate opioidus (pavyzdžiui morfiną ar kodeiną)?
2. Ar pastarąjį kartą tuštinotės prieš 48 valandas arba seniau?
3. Ar esate susipažinę su vaistų išvirkštimo sau technika, o gal kalbėjotės apie tai su gydytoju (slaugytoja ar vaistininku)?
4. Ar esate pakankamai judrus ir galite pats nueiti į tualetą, o gal turite jus prižiūrintį slaugytoją, kuris gali jums padėti?
5. Ar turite savo apylinkės slaugytojos ar sveikatos centro telefono numerį?

RELISTOR RUOŠIMO IR LEIDIMO NURODYMAI PATEIKTI ŠIO LAPELIO PABAIGOJE

Šį skyrių sudaro kelis poskyriai:

Įvadas

1 veiksmas: pasiruošimas injekcijai

2 veiksmas: injekcinio švirkšto paruošimas

3 veiksmas: injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

4a veiksmas: Relistor švirkštimas naudojant pakuotę su injekciniu švirkštu ir įtraukiama injekcine adata

4b veiksmas: Relistor leidimas naudojant standartinį injekcinį švirkštą ir injekcinę adatą

5 veiksmas: priemonių šalinimas

Įvadas

Toliau pateikti nurodymai paaiškina, kaip švirkšti Relistor. Prašome atidžiai perskaityti ir nuosekliai vykdyti nurodymus. Gydytojas, slaugytoja arba vaistininkas jums nurodys, kaip pačiam susišvirkšti preparatą. Nemėginkite švirkštis vaisto, kol nesate tikri, jog žinote, kaip tai daryti. Šios injekcijos turinio negalima tame pačiame švirkšte maišyti su jokiais kitais vaistais.

Jums gali būti pateikta pakuotė, kurioje bus dėžutė su visomis injekcijai reikalingomis priemonėmis arba tik vienas flakonas. Jei Jums bus pateiktas tik flakonas, Jums reikės įsigyti alkoholiu suvilgytų tamponų ir injekcinį švirkštą.

1 veiksmas: pasiruošimas injekcijai

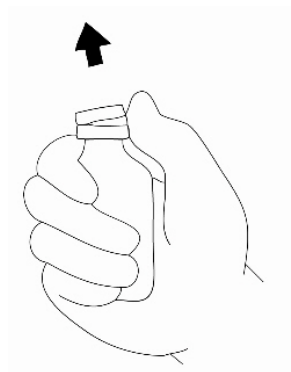
1. Pasirinkite lygų, švarų, gerai apšviestą paviršių, ant kurio galėtumėte išdėlioti Relistor dėžutės turinį. Įsitinkinkite, kad yra pakankamai laiko paruošti ir atlikti injekciją
2. Kruopščiai nusiplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu.



3. Pasidėkite visas injekcijai reikalingas priemones. Bus reikalingas Relistor flakonas, 1 ml injekcinis švirkštas (su įtraukiama adata arba be jos), 2 alkoholiu suvilgyti tamponai ir vata arba marlė.
4. Įsitinkinkite, kad flakone esantis tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas ir be nuosėdų ar dalelių. Priešingu atveju tirpalo nenaudokite. Kreipkitės pagalbos į vaistininką, slaugytoją ar gydytoją.

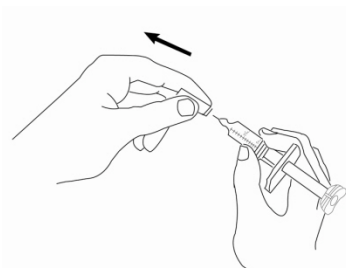
2 veiksmas: injekcinio švirkšto paruošimas

1. Nuo flakono nuimkite apsauginį plastikinį dangtelį.



2. Alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite guminį buteliuko kamštį ir padėkite flakoną ant lygaus darbinio paviršiaus. Po to guminio kamštelio liesti nebegalima.

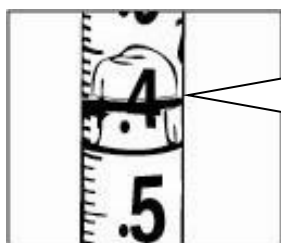
3. Nuo darbinio paviršiaus paimkite švirkštą. Viena ranka laikydami švirkšto cilindrą, tiesiai nutraukite adatos gaubtelį. Adatos gaubtelį vėl padėkite ant darbinio paviršiaus. Adatos **NELIESKITE** ir užtikrinkite, kad ji nesiliestų su jokių kitu paviršiumi.



Atsargiai atitraukite švirkšto stūmoklį iki 0,4 ml padalos, jei reikia įtraukti 8 mg Relistor, arba iki 0,6 ml padalos, jei reikia įtraukti 12 mg Relistor. Gydytojas, slaugytoja arba vaistininkas Jus informuos apie Jums skirtą dozę ir kaip dažnai ją turite susileisti. Pacientams, kuriems taikomas palaikomasis gydymas dėl progresavusios ligos, įprastinės dozės yra pateiktos toliau esančioje lentelėje. Ši dozė paprastai skiriama kas 48 valandas (kas dvi paras) ir leidžiama po oda.

<u>Paciento svoris kilogramais</u>	<u>Pripildykite švirkštą iki reikiamos dozės (ml)</u>
Mažiau nei 38 kg	0,15 mg/kg kūno svorio
38–61 kg	0,4 ml (8 mg)
62–114 kg	0,6 ml (12 mg)
Daugiau nei 114 kg	0,15 mg/kg kūno svorio

Pacientams, kenčiantiems dėl ilgalaikio skausmo (išskyrus pacientus, kuriems dėl progresavusios ligos taikomas palaikomasis gydymas), 12 mg Relistor užpildykite švirkštą iki 0,6 ml žymos.



Lėtai atitraukite stūmoklį ir pakoreguokite lygį švirkšte (pvz., 0,4 ml, jeigu jums paskirta 8 mg)

4. Nukreipę adatą tiesiai žemyn, durkite į Relistor flakono kamščio centrą. Nedurkite kampu, nes adata gali sulinkti ar sulūžti. Kita ranka laikykite flakoną prispaudę prie darbinio paviršiaus, kad jis nuo jo nenuslystų. Adatai einant per kamštį, jusite lengvą pasipriešinimą. Stebėkite, ar adatos galiukas yra flakono viduje.

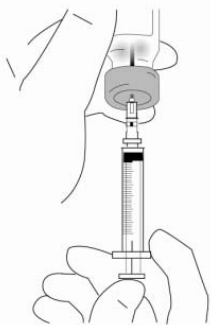


5. Kad išstumtumėte orą iš švirkšto, pamažu stumkite stūmoklį pirmyn, kad į flakoną įšvirkštumėte oro.

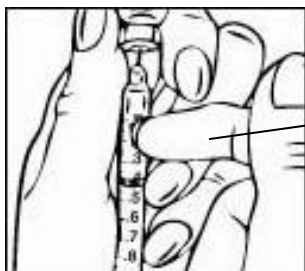


6. Jeigu naudojate pateiktą injekcinį švirkštą su įtraukiama injekcine adata, **NESTUMKITE STŪMOKLIO IKI GALO**. Pajutę pasipriešinimą, stūmoklio nebestumkite. Jei pastumsite stūmoklį iki galo, išgirsite spragtelėjimą. Tai reiškia, kad buvo aktyvintas apsauginis mechanizmas ir adata sulis į švirkštą. Tokiu atveju preparatą išmeskite ir pradėkite iš naujo, naudodami kitą flakoną ir švirkštą.

Adatai tebesant flakone, apverskite buteliuką aukštyn dugnu. Laikykite švirkštą akių lygyje, kad matytumėte dozavimo padalą ir galėtumėte stebėti adatos galiuką, kuris visą laiką turi būti skystyje. Lėtai traukite stūmoklį iki 0,4 ar 0,6 ml padalos, nurodytos ant švirkšto, arba kitos padalos atsižvelgdami į gydytojo, slaugytojos ar vaistininko jums nurodytą dozę. Tinkamai užpildžius švirkštą, flakone gali būti šiek tiek skysčio arba burbuliukų. Tai yra normalu.

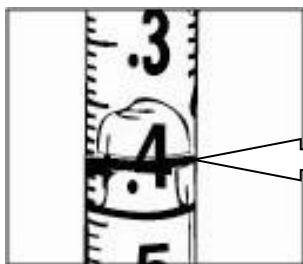


7. Adatai tebesant aukštyn dugnu apverstame flakone, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Švelniai patuksenkite švirkštą, kad oro burbuliukai pakiltų į švirkšto viršų; flakoną ir švirkštą vis dar laikykite. Iš lėto stumkite stūmoklį į viršų, kol oro burbuliukų nebeliks. Jei įstūmėte tirpalo atgal į flakoną, iš lėto atitraukite stūmoklį atgal, kad atgal į švirkštą įtrauktumėte reikiamą tirpalo kiekį. Dėl saugą garantuojančios švirkšto konstrukcijos gali būti sunku iš jo pašalinti mažą oro burbuliuką. Nereikėtų dėl to nerimauti, nes tai neturi jokio poveikio dozės tikslumui, taip pat tai nekelia pavojaus jūsų sveikatai.



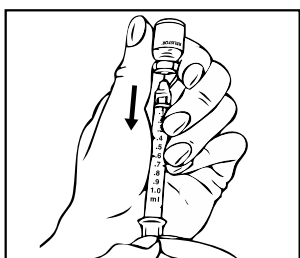
Patapšnokite apverstą švirkštą ir stūmokliu išstumkite visus oro burbuliukus.

8. Visuomet pasitikrinkite, ar švirkšte yra tinkama dozė. Jei tuo nesate tikri, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.



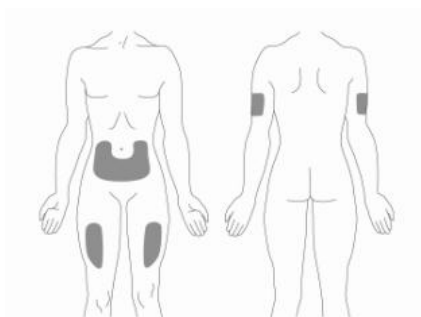
Įsitikinkite, kad švirkšte būtų tinkamas dozės lygis (pvz., 0,4 ml, jeigu jums paskirta 8 mg)

9. Ištraukite iš flakono švirkštą su adata. Laikykite adatą pritvirtintą prie švirkšto. Adatos nelieskite ir užtikrinkite, kad ji nesiliestų su jokių paviršiumi. Kai vaisto pritrauksite į švirkštą, jį reikia suvartoti per 24 valandas, nes Relistor veikia šviesa ir jis gali tinkamai neveikti, jeigu paliekamas švirkšte ilgiau nei 24 valandoms.

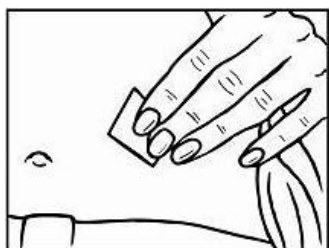


3 veiksmas: injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

1. Relistor rekomenduojama švirkšti trijose kūno vietose: (1) viršutinėje kojų dalyje (šlaunyse), (2) pilvo (skrandžio) srityje arba (3) viršutinėje rankų dalyje (jei leidžiama kitam asmeniui).

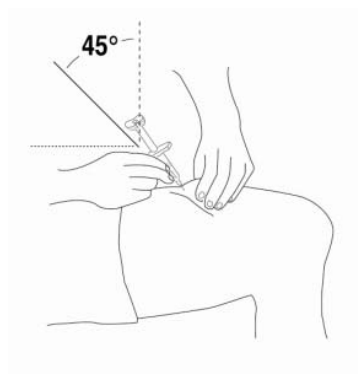


2. Kiekvienai injekcijai rekomenduojama rinktis vis kitą vietą. Stenkitės pakartotinai nešvirkšti toje pačioje injekcijos vietoje. Neleiskite preparato tose vietose, kur oda yra jautri, pažeista kraujosruvų, paraudusi ar sukietėjusi. Venkite švirkšti srityse, kuriose yra randų ar drūžių.
3. Paruoškite odos vietą, kur bus leidžiamas Relistor, nuvalydami injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. **KOL NEPRADĖSITE INJEKUOTI, DAUGIAU ŠIOS VIETOS NELIESKITE.** Prieš leisdami palaukite, kol injekcijos vieta išdžius.



4a veiksmas: Relistor švirkštimas naudojant pakuotę su injekciniu švirkštu ir įtraukiama injekcine adata

1. Laikydami užpildytą švirkštą adata į viršų, vėl patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei burbuliukų yra, pirštu švelniai tuksenkite švirkštą, kol oro burbuliukai pakils į švirkšto viršų. Iš lėto stumkite stūmoklį į viršų, kad išstumtumėte iš švirkšto oro burbuliukus.
2. Laikykite švirkštą viena ranka taip, kaip pieštuką. Kita ranka švelniai apribokite nuvalytą odos sritį ir tvirtai ją suimkite.
3. Greitu trumpu judesiu nedideliu (45 laipsnių) kampu įveskite po oda visą adatą.



4. Įvedę adatą, atleiskite odą ir, kad suleistumėte Relistor, iš lėto stumkite stūmoklį žemyn, kol švirkšte neliks skysčio, o jūs išgirsite spragtelėjimą.
5. Pasigirdęs spragtelėjimas reikš, kad visas turinys buvo suleistas. Adata automatiškai išsitrauks iš odos ir užsidengs gaubteliu. Injekcijos vieta gali šiek tiek kraujuoti. Injekcijos vietą galite užspausti vatos ar marlės tamponu. Netrinkite injekcijos vietos. Jei reikia, galite uždengti injekcijos vietą pleistru.

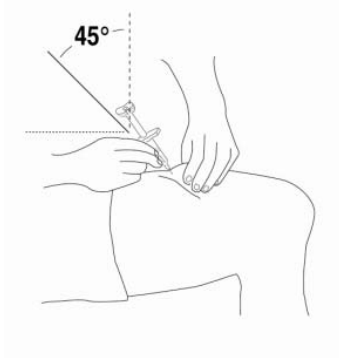


4b veiksmas: Relistor leidimas naudojant standartinį injekcinį švirkštą ir injekcinę adatą

4.4

Laikydami užpildytą švirkštą adata į viršų, vėl patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei burbuliukų yra, pirštu švelniai tuksenkite švirkštą, kol oro burbuliukai pakils į švirkšto viršų. Iš lėto stumkite stūmoklį į viršų, kad išstumtumėte iš švirkšto oro burbuliukus.

1. Laikykite švirkštą viena ranka taip, kaip pieštuką. Kita ranka švelniai apribokite nuvalytą odos sritį ir tvirtai ją suimkite.
2. Greitu trumpu judesiu nedideliu (45 laipsnių) kampu įveskite po oda visą adatą.



3. Įvedę adatą, atleiskite odą ir iš lėto stumkite stūmoklį iki galo žemyn, kad suleistumėte Relistor.
4. Kai švirkštas bus tuščias, greitai ištraukite adatą iš odos, visą laiką laikydami adatą tuo pačiu kampu kaip įvedėte. Injekcijos vieta gali šiek tiek kraujuoti. Injekcijos vietą galite užspausti vatos ar marlės tamponu. Netrinkite injekcijos vietos. Jei reikia, galite uždengti injekcijos vietą pleistru.



5 veiksmas: priemonių šalinimas

Švirkšto su po dangteliu įtraukta adata ar švirkšto ir adatos JOKIU BŪDU negalima naudoti dar kartą. JOKIU BŪDU nebandykite nuimti įtrauktos adatos dangtelio. Vadovaukitės gydytojo, slaugytojos ar vaistininko nurodymais ir švirkštą su po dangteliu įtraukta adata ar adatą ir švirkštą išmeskite į uždaromą dūriams atsparų konteinerį.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Relistor 8 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte Relistor 12 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte Metilnaltreksono bromidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.)
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Relistor ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Relistor
3. Kaip vartoti Relistor
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Relistor
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Relistor ir kam jis vartojamas

Relistor sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos metilnaltreksono bromidas, kuri pašalina opioidinių nuskausminamųjų vaistų nepageidaujamą poveikį žarnynui.

Jis gydo vidurių užkietėjimą, kurį sukelia stiprūs ir vidutinio stiprumo nuskausminamieji vaistai, vadinami opioidais (pvz., morfinas ar kodeinas). Jis yra skiriamas pacientams, kai kiti vidurių laisvinamieji vaistai veikia nepakankamai. Opioidus skiria gydytojas. Gydytojas jums pasakys, ar turėtumėte nutraukti vartoti savo įprastus vidurius laisvinamuosius vaistus, ar toliau juos vartoti, kai pradėsite vartoti šį vaistą.

Šis vaistas skirtas suaugusiesiems (nuo 18 metų).

2. Kas žinotina prieš vartojant Relistor

Relistor vartoti negalima

- jeigu yra alergija metilnaltreksono bromidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jūs arba Jūsų gydytojas žino, kad Jums yra buvęs arba yra žarnų nepraeinamumas arba Jūsų žarnyno būseną reikalauja skubios chirurginės intervencijos (tai turi diagnozuoti Jūsų gydytojas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Relistor.

- Jei jums pasireiškia sunkūs vidurių simptomai, kurie tęsiasi arba pablogėja, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti kiaurymės žarnų sienoje atsiradimo (žarnyno perforacijos) požymiai. Žr. 4 skyrių.
- Jeigu sergate Krono liga arba skrandžio ar žarnyno opa.

- Pasakykite gydytojui, jeigu Jus pykina, vemiate, krečia drebulys, prakaituojate, skauda pilvą ir (arba) praėjus nedaug laiko po Relistor pavartojimo jaučiate greitą širdies plakimą.
- Jeigu sergate sunkia kepenų arba inkstų liga.
- Jeigu pasireiškia sunkus arba nepraeinantis viduriavimas (dažnas išsistūtinimas vandeningomis išmatomis), nedelsiant nutraukite gydymą ir kreipkitės į gydytoją.
- Svarbu būti netoli tualetu, kur prireikus galima gauti pagalbos, nes išsistūtinimas gali prasidėti per 30 minučių po vaistinio preparato suleidimo.
- Jeigu Jums pasireiškia vidurių skausmas, kuris tęsiasi, pykinimas (šleikštulys) arba vėmimas, kuris dabar atsirado arba sustiprėjo, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu Jums atlikta kolostomija, į pilvo ertmę įstatytas vamzdelis (pilvaplėvės kateteris) arba sergate divertikuline liga arba išmatų „kamščiu“, kreipkitės į gydytoją, nes šį vaistą minėtomis alinkybėmis reikia skirti atsargiai.
- Jeigu jums taikomas palaikomasis Jūsų progresavusios ligos gydymas, šis vaistas bus vartojamas tik ribotą laiko tarpą, paprastai trumpiau nei 4 mėnesius.
- Šiuo vaistu negalima gydyti pacientų, kuriems nustatytas su opioidų vartojimu nesusijęs vidurių užkietėjimas. Jeigu Jums buvo vidurių užkietėjimas prieš vartojant opioidus (nuo skausmo), reikia kreiptis į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes galimi pavojai ir nauda nežinomi.

Kiti vaistai ir Relistor

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojas gali leisti jums vartoti kitus vaistus, įskaitant tuos, kurie vartojami nuo vidurių užkietėjimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Metilnaltreksono bromidopoveikis nėščioms moterims nežinomas. Jūsų gydytojas nuspręs, ar galite vartoti Relistor, jeigu esate nėščia.

Šį vaistą vartojančios moterys turi nežindyti, nes nežinoma, ar metilnaltreksono bromidas nepatenka į moters pieną.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Galvos svaigimas yra dažnas šio vaisto nepageidaujamas poveikis. Tai gali paveikti jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Relistor medžiagas

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., iš esmės natrio nėra.

3. Kaip vartoti Relistor

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė ilgalaikį skausmą patiriantiems pacientams (išskyrus pacientus, kuriems dėl progresavusios ligos taikomas palaikomasis gydymas) yra 12 mg metilnaltreksono bromido (0,6 ml

tirpalo) suleidžiant po oda, kai reikia, tačiau skiriant mažiausiai 4 kartus per savaitę iki karto per parą (7 kartus per savaitę).

8 mg užpildytą švirkštą reikia naudoti tik skausmą jaučiantiems pacientams gydyti, jeigu dozę reikia sumažinti dėl kitos medicininės problemos.

Rekomenduojama dozė yra 8 mg metilnaltreksono bromido (0,4 ml tirpalo) pacientams, kuriems taikomas palaikomasis progresavusios ligos gydymas, sveriantiems 38–61 kg arba 12 mg (0,6 ml tirpalo) (pacientams, sveriantiems 62–114 kg). Ši dozė skiriama kas 48 valandas (kas dvi paras), leidžiant po oda.

Jūsų dozę nustatys gydytojas.

Jei pacientas sveria mažiau nei 38 kg arba daugiau nei 114 kg, reikia vartoti Relistor flakonus, nes užpildytais švirkštais sunku tiksliai nustatyti reikiamą dozę.

Šis vaistas leidžiamas po oda (poodinė injekcija) (1) viršutinėje kojų dalyje (šlaunyse), (2) pilvo (skrandžio) srityje arba (3) viršutinėje rankų dalyje (žaste, jei nesileidžiama savarankiškai). (RELISTOR PARUOŠIMO IR LEIDIMO NURODYMAI pateikti šio lapelio pabaigoje).

Išsituštinimas gali prasidėti po injekcijos praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų, todėl rekomenduojama, kad netoli jūsų būtų tualetas ar basonas (pakišamas išmatų rinktuvas).

Ką daryti pavartojus per didelę Relistor dozę?

Pavartojus per didelę šio vaisto dozę (suleidus per didelę dozę vieną kartą arba atliekant kelias injekcijas per 24 valandas), atsistoję galite jausti galvos svaigimą, todėl reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vaistininką. Visada su savimi turėkite vaistinio preparato išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Relistor

Praleidus dozę, reikia kiek galima greičiau kreiptis į gydytoją arba vaistininką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Relistor

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu norite nustoti vartoti šį vaistą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Relistor vartojantiems pacientams buvo pastebėta kiaurymės atsiradimo žarnų sienelėje (virškinimo trakto perforacijos) atveju. Iš turimų duomenų nežinoma, kaip dažnai tai nutinka. Jeigu jums prasideda vidurių skausmas, kuris arba stiprėja, arba nepraeina, nustokite vartoti vaistą ir nedelsiant paskambinkite savo gydytojui.

Šie nepageidaujami poveikiai yra labai dažni ir pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 žmonių. Jeigu jums atsirado bet kuris iš šių nepageidaujamų poveikių, kuris arba stiprėja, arba nepraeina, turite kreiptis į savo gydytoją:

- pilvo skausmas (vidurių gėla);
- pykinimas (šleikštulys);

- viduriavimas (dažnas išsituštinimas vandeningomis išmatomis)
- dujų susikaupimas (pilvo pūtimas).

Kiti dažni nepageidaujami poveikiai, kurie gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių, yra:

- svaigulys (apsvaigimas);
- į opioidų nutraukimą panašūs simptomai (bet kas iš šių: šalčio pojūtis, drebulys, sloga, prakaitavimas, pasišiaušę plaukai, karščio pylimas, greitas širdies plakimas)
- reakcija injekcijos vietoje (pvz., gėlimas, deginimas, skausmas, paraudimas, edema);
- Vėmimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Relistor

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, dėklo dangtelio ir švirkšto etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą vartokite tik jeigu tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas ir be nuosėdų ar dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Relistor sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra metilnaltreksono bromidas. Kiekviename 0,4 ml švirkšte yra 8 mg metilnaltreksono bromido. Kiekviename 0,6 ml švirkšte yra 12 mg metilnaltreksono bromido. Viename ml tirpalo yra 20 mg metilnaltreksono bromido.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, natrio kalcio edetatas, glicino vandenilio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) ir natrio hidroksidas (pH koreguoti).

Relistor išvaizda ir kiekis pakuotėje

Relistor yra injekcinis tirpalas. Jis yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas ir be nuosėdų ar dalelių.

Tiekiamos toliau nurodytos pakuotės.

Pakuotėje yra 4, 7, 8 arba 10 užpildytų švirkštų su apsaugotomis adatomis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

PACIENTO APKLAUSOS ANKETA

Šioje dalyje yra svarbūs klausimai, į kuriuos turite atsakyti prieš pradėdami vartoti Relistor ir gydymo preparatu Relistor metu.

Jei naudojant preparatą į kurį nors toliau pateiktą klausimą atsakysite „Ne“, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

1. Ar dėl savo ligos vartojate opioidus (pavyzdžiui morfiną ar kodeiną)?
2. Ar pastarąjį kartą tuštinotės prieš 48 valandas arba seniau?
3. Ar esate susipažinę su vaistų išvirkštimo sau technika, o gal kalbėjotės apie tai su gydytoju (slaugytoja ar vaistininku)?
4. Ar esate pakankamai judrus ir galite pats nueiti į tualetą, o gal turite jus prižiūrintį slaugytoją, kuris gali jums padėti?
5. Ar turite savo apylinkės slaugytojos ar sveikatos centro telefono numerį?

RELISTOR RUOŠIMO IR LEIDIMO NURODYMAI PATEIKTI ŠIO LAPELIO PABAIGOJE

Šį skyrių sudaro kelis poskyriai:

Įvadas

- 1 veiksmas: pasiruošimas injekcijai
- 2 veiksmas: injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas
- 3 veiksmas: Relistor sušvirkštimas naudojant užpildytą švirkštą
- 4 veiksmas: Priemonių šalinimas

Įvadas

Toliau esančiuose nurodymuose pateikiama informacija, kaip paruošti ir sušvirkšti Relistor naudojant užpildytą švirkštą. Prašome perskaityti ir nuosekliai vykdyti nurodymus. Gydytojas, slaugytoja arba vaistininkas jums nurodys, kaip pačiam susišvirkšti preparatą. Nemėginkite švirkštis vaisto, kol nesate tikri, jog žinote, kaip jį paruošti ir sušvirkšti.

Svarbios pastabos:

- **Relistor užpildytus švirkštus naudokite tik vieną kartą, net jei švirkšte liko preparato.**
- **Panaudoję Relistor užpildytą švirkštą saugiau jį išmeskite (4 veiksmai).**
- **Kad neįsijurtumėte adata, ant panaudotos adatos nedėkite dangtelio.**

Pasidėkite visas injekcijai reikalingas priemones:

1. Relistor užpildytą švirkštą;
2. alkoholiu suvilgytą tamponą;
3. vatos arba marlės tamponą;
4. pleistro.

1 veiksmas: pasiruošimas injekcijai

1. Pasirinkite lygų, švarų, gerai apšviestą paviršių, ant kurio galėtumėte išdėlioti Relistor dėžutės turinį. Įsitikinkite, kad yra pakankamai laiko paruošti ir atlikti injekciją
2. Kruopščiai nusiaplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu.



3. Patikrinkite užpildytą švirkštą. Įsitikinkite, kad užpildyto švirkšto etiketėje nurodyta jums gydytojo skirta dozė.

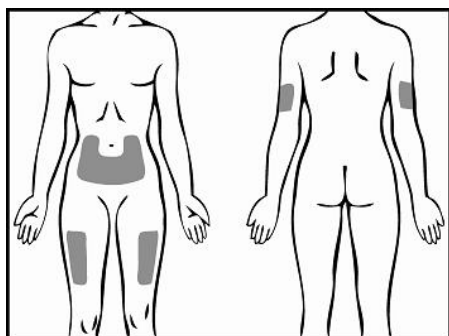


4. Įsitikinkite, kad užpildytame švirkšte esantis tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas ir be nuosėdų ar dalelių. Jei ne, nenaudokite užpildyto švirkšto ir paskambinkite slaugytojui, gydytojui ar vaistininkui.
5. Tvirtai laikydami užpildytą švirkštą tiesiai nutraukite adatos dangtelį. Adatos nelieskite ir užtikrinkite, kad ji nesiliestų su jokia paviršiumi.



2 veiksmas: injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

1. Relistor rekomenduojama švirkšti trijose kūno vietose: (1) viršutinėje kojų dalyje (šlaunyse), (2) pilvo (skrandžio) srityje arba (3) viršutinėje rankų dalyje (jei leidžiama kitam asmeniui).



2. Kiekvienai injekcijai rekomenduojama rinktis vis kitą vietą. Stenkitės pakartotinai nešvirkšti toje pačioje injekcijos vietoje. Neleiskite preparato tose vietose, kur oda yra jautri, pažeista kraujosruvų, paraudusi ar sukietėjusi. Venkite švirkšti srityse, kuriose yra randų ar drūžių.
3. Injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu ir leiskite nudžiūti. Kol nepradėsite injekuoti, daugiau šios vietos nelieskite.



3 veiksmas: Relistor sušvirkštimas naudojant užpildytą švirkštą

1. Laikykite švirkštą viena ranka taip, kaip pieštuką. Kita ranka švelniai apribokite nuvalytą odos sritį ir tvirtai ją suimkite.



2. Greitu trumpu judesiu nedideliu (45 laipsnių) kampu įveskite po oda visą adatą.



3. Įvedę adatą, atleiskite odą ir iš lėto stumkite stūmoklį iki galo žemyn, kol užpildytas švirkštas bus tuščias.



4. Greitai ištraukite adatą iš odos, visą laiką laikydami adatą tuo pačiu kampu kaip įvedėte. Pakelkite nykštį nuo stūmoklio ir leiskite apsauginiam dangteliui uždengti adatą. Injekcijos vieta gali šiek tiek kraujuoti.



5. Injekcijos vietą galite užspausti vatos ar marlės tamponu. Netrinkite injekcijos vietos. Jei reikia, galite uždengti injekcijos vietą pleistru.



4 veiksmas: Priemonių šalinimas

Užpildyto švirkšto **JOKIU BŪDU** negalima naudoti pakartotinai. Adatos **JOKIU BŪDU** nedenkite gaubteliu pakartotinai. Užpildytus švirkštus išmeskite taip, kaip nurodo gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas.

Panaudotą užpildytą švirkštą išmeskite į uždaromą nepraduriamą talpyklę. Galite naudoti aštriems daiktams skirtą konteinerį (pvz., geltoną biologinį pavojų keliančių atliekų konteinerį). Pasiteiraukite savo gydytojo, slaugytojo arba vaistininko, kaip tinkamai išmesti talpyklę. Kaip reikia išmesti adatas ir švirkštus, gali reglamentuoti vietiniai įstatymai.