

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do bladożółtego, zasadniczo bez widocznych cząsteczek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Relistor jest wskazany w leczeniu zaparć wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem (z wyjątkiem pacjentów z zaawansowaną chorobą objętych opieką paliatywną)

Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 12 mg (0,6 ml roztworu) podawanego podskórnym według potrzeby, w ilości co najmniej 4 dawek na tydzień, nie więcej niż raz na dobę (do 7 dawek na tydzień).

Rozpoczynając leczenie lekiem Relistor u takich pacjentów, należy przerwać leczenie zazwyczaj stosowanymi środkami przeczyszczającymi (patrz punkt 5.1).

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną)

Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 8 mg (0,4 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 38-61 kg) lub 12 mg (0,6 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 62-114 kg).

Standardowy schemat stosowania to jedna, pojedyncza dawka podawana co drugi dzień. Dawki można również podawać w dłuższych odstępach czasu, w zależności od potrzeby klinicznej.

Pacjenci mogą otrzymać dwie kolejne dawki w odstępie 24 godzin tylko wtedy, gdy nie było odpowiedzi (wyróżnienia) na dawkę otrzymaną poprzedniego dnia.

Dawkowanie u pacjentów o masie ciała poza zakresem powinno wynosić 0,15 mg/kg. Objętość wstrzyknięcia dla tych pacjentów należy obliczyć w następujący sposób:

Dawka (ml) = masa ciała pacjenta (kg) x 0,0075

U pacjentów objętych opieką paliatywną Relistor jest dodawany do zazwyczaj stosowanych środków przeczyszczających (patrz punkt 5.1).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), należy zmniejszyć dawkę bromku metylonaltreksonu z 12 mg do 8 mg (0,4 ml roztworu) w przypadku pacjentów ważących od 62 do 114 kg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o masie ciała poza zakresem od 62 do 114 kg (patrz punkt 5.2) dawkę w mg/kg należy zmniejszyć o 50 %. Tacy pacjenci powinni używać Relistor we fiolkach a nie w ampułkostrzykawkach. Nie ma danych dotyczących pacjentów dializowanych z powodu krańcowej niewydolności nerek, dlatego nie zaleca się stosowania bromku metylonaltreksonu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (Klasa C wg Childa-Pugh), dlatego nie zaleca się stosowania bromku metylonaltreksonu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bromku metylonaltreksonu u dzieci poniżej 18 roku życia nie zostało określone. Brak danych.

Sposób podawania

Produkt Relistor podaje się jako wstrzyknięcie podskórne.

Zalecana jest rotacyjna zmiana miejsc wkłucia. Nie podawać zastrzyku w miejsca, gdzie skóra jest delikatna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Unikać miejsc z bliznami lub rozstępami.

Trzema zalecanymi miejscami na ciele do wstrzykiwań produktu Relistor są górna część nóg, brzuch, górna część ramion.

Relistor może być podawany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na możliwość perforacji przewodu pokarmowego stosowanie bromku metylonaltreksonu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną mechaniczną przeszkodą (niedrożnością) w obrębie przewodu pokarmowego, u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko nawracającej niedrożności lub u pacjentów z wymagającymi interwencji chirurgicznej objawami ostrego brzucha.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy stanu ciężkiego lub nasilenia

Pacjentów należy poinstruować, aby bezzwłocznie zgłaszali ciężkie, utrzymujące się lub nasilające się objawy.

Pacjentom, u których podczas leczenia wystąpi ciężka lub utrzymująca się biegunka, należy zalecić przerwanie stosowania produktu Relistor i konsultację z lekarzem prowadzącym.

Zaparcia niezwiązane ze stosowaniem opioidów

Aktywność metylonaltreksonu była badana u osób z zaparciami wywołanymi stosowaniem opioidów. Dlatego też nie wolno stosować produktu Relistor w leczeniu pacjentów z zaparciami niezwiązanymi ze stosowaniem opioidów.

Nagłe rozpoczęcie wypróżniania

Dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że leczenie bromkiem metylonaltreksonu może spowodować szybkie wystąpienie (średnio w ciągu 30 do 60 minut) wypróżnienia.

Okres leczenia

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą

W badaniach klinicznych, w terapii pacjentów dorosłych z zaawansowaną chorobą, bromek metylonaltreksonu był stosowany nie dłużej niż 4 miesiące, dlatego lek ten powinien być stosowany wyłącznie przez ograniczony okres (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie wolno podawać bromku metylonaltreksonu pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkt 4.2).

Choroby i perforacja układu pokarmowego.

Należy zachować ostrożność stosując bromku metylonaltreksonu u pacjentów z istniejącymi lub podejrzewanymi zmianami przewodu pokarmowego.

Nie badano stosowania bromku metylonaltreksonu u pacjentów po kolostomii, z cewnikiem otrzewnowym, aktywną chorobą uchyłkową, kamieniami kałowymi. Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu Relistor u tych pacjentów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących bromek metylonaltreksonu, których stan kliniczny mógł być związany z miejscowym lub rozproszonym zmniejszeniem strukturalnej spójności ściany przewodu pokarmowego (np. choroba wrzodowa, rzekoma niedrożność (zespół Ogilvie), choroba uchyłkowa, naciekowe nowotwory przewodu pokarmowego lub przerzuty do otrzewnej). Po stosowaniu bromku metylonaltreksonu u pacjentów z wyżej wymienionymi chorobami lub też innymi, które mogą doprowadzić do pogorszenia spójności ściany przewodu pokarmowego (na przykład choroba Crohna), należy wziąć pod uwagę całkowity stosunek korzyści do ryzyka. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia ciężkiego, uporczywego lub pogarszającego się bólu brzucha; podawanie bromku metylonaltreksonu należy przerwać, jeśli takie objawy wystąpią.

Odstwienie opioidów

U pacjentów przyjmujących bromek metylonaltreksonu występowały objawy zbieżne z obserwowanymi po odstawieniu opioidów, w tym nadmierna potliwość, dreszcze, wymioty, ból brzucha, kołatanie serca i wysypki. Pacjenci ze zwiększoną przepuszczalnością bariery krew - mózg mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia objawów odstwienia opioidów i (lub) zmniejszenia analgezji. W przypadku przepisывania bromku metylonaltreksonu tym pacjentom należy wziąć to pod uwagę.

Zawartość sodu

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę co oznacza, że jest zasadniczo bezsodowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bromek metylonaltreksonu nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 (ang. CYP). Bromek metylonaltreksonu jest w stopniu minimalnym metabolizowany przez izoenzymy CYP. Badania metabolizmu *in vitro* sugerują, że metylonaltreksonu

bromek nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4, natomiast jest on słabym inhibitorem metabolizmu modelowego substratu CYP2D6. W badaniach klinicznych interakcji z innymi lekami na zdrowych, dorosłych osobach płci męskiej, dawka podskórna 0,3 mg/kg bromku metylonaltreksonu nie wpływała w sposób znaczący na metabolizm dekstrometorfanu, substratu CYP2D6.

Potencjalne wzajemne oddziaływanie leków na siebie, zależne od organicznego kationowego transportera OCT, pomiędzy bromkiem metylonaltreksonu inhibitorem OCT zbadano u 18 zdrowych osób, porównując profil farmakokinetyczny pojedynczej dawki bromku metylonaltreksonu przed i po podaniu wielokrotnych dawek 400 mg cymetydyny. Klirens nerkowy bromku metylonaltreksonu zmniejszał się po podaniu wielokrotnych dawek cymetydyny (z 31 l/godz. do 18 l/godz.). Jednakże skutkowało to niewielkim zmniejszeniem całkowitego klirensu (z 107 l/godz. do 95 l/godz.). Nie obserwowano również znaczących zmian ani w AUC bromku metylonaltreksonu, ani w C_{max} przed i po podaniu wielokrotnych dawek cymetydyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania bromku metylonaltreksonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, przy zastosowaniu dużych dawek, wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie wolno stosować bromku metylonaltreksonu w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromek metylonaltreksonu przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie bromku metylonaltreksonu do mleka. Decyzja dotycząca kontynuowania/przerwania karmienia piersią czy też kontynuowania/przerwania leczenia bromkiem metylonaltreksonu powinna być podjęta, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia bromkiem metylonaltreksonu dla kobiety.

Płodność

Podskórne zastrzyki Relistoru w dawce 150 mg/kg/dzień zmniejszyły płodność u szczurów. Dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [w dawce AUC] u ludzi przy dawce podskórnej 0,3 mg/kg) nie miało wpływu na płodność lub ogólną sprawność reprodukcyjną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bromek metylonaltreksonu ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu w trakcie wszystkich faz badań kontrolowanych placebo były bóle brzucha, nudności, biegunka i wzdęcia. Ogólnie reakcje były łagodne lub umiarkowane.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane jako: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: zawroty głowy

Częste: objawy podobne do objawów abstynencyjnych po odstawieniu opioidów (takie jak: dreszcze, drżenia, wyciek z nosa, piloerekcja (gęsia skórka), wypięki, kołatanie serca, nadmierna potliwość, wymioty, ból brzucha)

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: perforacja układu pokarmowego (patrz punkt 4.4)

Częste: wymioty

Bardzo częste: ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: zaburzenia w miejscu wstrzyknięcia (np. klucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu na zdrowych ochotnikach stwierdzono hipotonię ortostatyczną związaną z dawką 0,64 mg/kg w bolusie dożylnym.

W przypadku przedawkowania objawy przedmiotowe i podmiotowe hipotonii ortostatycznej powinny być monitorowane i zgłoszone lekarzowi. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeczyszczające. Antagoniści opioidowych receptorów obwodowych, kod ATC: A06AH01

Mechanizm działania

Bromek metylonaltreksonu jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora μ . Badania *in vitro* wykazały, że metylonaltrekson jest antagonistą opioidowego receptora μ (stała inhibicji $[K_i] = 28$ nM) z 8-krotnie mniejszym potencjałem dla opioidowego receptora kappa ($K_i = 230$ nM) i znacznie mniejszym powinowactwem do opioidowego receptora delta.

Zdolność bromku metylonaltreksonu jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie bromku metylonaltreksonu jako obwodowego antagonisty opioidowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólne opioidów na ośrodkowy układ nerwowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym zostały wykazane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo badaniu (Badanie 3356). W tym badaniu mediana wieku wynosiła 49 lat (zakres 23-83); z czego 60 % stanowiły kobiety. W pierwotnym rozpoznaniu u większości pacjentów stwierdzono ból pleców.

W badaniu 3356 porównywano 4-tygodniowe schematy leczenia bromkiem metylonaltreksonu w dawce 12 mg podawanej raz na dobę oraz bromkiem metylonaltreksonu w dawce 12 mg co dwa dni z placebo. Po podwójnie zaślepionym okresie 4 tygodni następował 8-tygodniowy okres badania otwartego, w którym bromek metylonaltreksonu był stosowany wedle potrzeby, lecz nie częściej niż raz na dobę. W fazie podwójnie zaślepionej leczonych było łącznie 460 pacjentów (bromek metylonaltreksonu 12 mg raz dziennie, n=150, bromek metylonaltreksonu 12 mg co dwa dni, n=148, placebo, n=162). U pacjentów w wywiadzie stwierdzono przewlekły ból nienowotworowy; pacjenci ci zażywali również opioidy w stałej dawce co najmniej 50 mg odpowiednika morfiny raz na dobę. U pacjentów występowało zaparcie wywołane stosowaniem opioidów (<3 wypróżnienia bez stosowania leków doraźnych przez tydzień w trakcie okresu przesiewowego).

Od pacjentów wymagano przerwania poprzedniego leczenia środkami przeczyszczającymi.

Pierwszym równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych (RFBM – rescue free bowel movement) w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki, a drugim procent czynnych zastrzyków skutkujących jakimkolwiek RFBM w ciągu 4 godzin w fazie podwójnie zaślepionej. RFBM zdefiniowano jako wypróżnienie, które nastąpiło bez potrzeby stosowania środków przeczyszczających w ciągu minionych 24 godzin.

Odsetek pacjentów z RFBM w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki wynosił 34,2 % w połączonych grupach otrzymujących bromek metylonaltreksonu wobec 9,9 % w grupie placebo ($p<0,001$). Średni procent bromku metylonaltreksonu skutkującego RFBM w ciągu 4 godzin wynosił odpowiednio 28,9 % i 30,2 % dla grupy otrzymującej jedną dawkę na dobę i jedną dawkę co dwa dni, w porównaniu do odpowiednio 9,4 % i 9,3 % dla równoległych grup otrzymujących placebo ($p<0,001$).

Główny drugorzędowy punkt końcowy skorygowanej średniej zmiany od stanu wyjściowego dla tygodniowych RFBM wynosił 3,1 w grupie otrzymującej bromek metylonaltreksonu w dawce 12 mg raz na dobę, 2,1 w grupie otrzymującej bromek metylonaltreksonu w dawce 12 mg co dwa dni oraz 1,5 w grupie otrzymującej placebo w trakcie 4-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej. Różnica 1,6 RFBM na tydzień pomiędzy grupą otrzymującą 12 mg bromku metylonaltreksonu raz na dobę a grupą placebo jest istotna statystycznie ($p<0,001$) oraz klinicznie.

W ramach kolejnego drugorzędowego punktu końcowego oceniano odsetek pacjentów z ≥ 3 RFBM na tydzień w trakcie 4-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej. Efekt taki został osiągnięty u 59 % pacjentów w grupie otrzymującej 12 mg metylonaltreksonu raz na dobę ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), u 61% pacjentów otrzymujących lek co dwa dni ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), oraz u 38% pacjentów leczonych placebo. W ramach analizy uzupełniającej oceniano odsetek pacjentów, u których dochodziło do ≥ 3 całkowitych RFBM na tydzień oraz wzrost wynoszący ≥ 1 całkowitego RFBM na tydzień w trakcie przynajmniej 3 lub 4 tygodni leczenia. Rezultat taki osiągnięto u 28,7 % pacjentów w grupie otrzymującej 12 mg metylonaltreksonu raz na dobę ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), u 14,9 % pacjentów otrzymujących lek co dwa dni ($p=0,012$ w porównaniu z placebo), oraz u 6,2 % pacjentów leczonych placebo.

Badanie nie wykazało różnicującego efektu płci na bezpieczeństwo lub skuteczność. Wpływ rasy nie mógł być zanalizowany, ponieważ populacja badana była w przeważającej części rasy białej (90 %). Średnia dobową dawką opioidów nie zmieniała się w sposób istotny od stanu wyjściowego u pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu ani u pacjentów leczonych placebo.

U pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu i placebo nie zaszły również klinicznie istotne zmiany w wyjściowych wynikach w skali bólu.

Stosowanie bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć spowodowanych opioidami w okresie dłuższym niż 48 tygodni nie było przedmiotem badań klinicznych.

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne wykazano w dwóch badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo. W tych badaniach mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres 21-100); 51 % stanowiły kobiety. W obu badaniach, pacjenci mieli rozpoznaną zaawansowaną chorobę terminalną i ograniczony przewidywany czas życia, w większości z rozpoznaniem pierwotnym nieuleczalnego nowotworu; inne rozpoznania pierwotne obejmowały krańcowe POChP/rozedmę płuc, chorobę naczyniowo-sercową/niewydolność serca, chorobę Alzheimera/demencję, HIV/AIDS lub inne zaawansowane choroby. Przed badaniem przesiewowym pacjenci mieli zaparcia wywołane opioidami, definiowane jako mniej niż 3 wypróżnienia w poprzedzającym tygodniu lub brak wypróżnienia przez >2 dni.

W podwójnie zaślepionym badaniu 301 porównano pojedynczą, podskórną dawkę bromku metylonaltreksonu 0,15 mg/kg lub 0,3 mg/kg z placebo. Po tym okresie podwójnie zaślepionej próby następował 4 tygodniowy okres badania otwartego, w którym metylonaltreksonu bromek mógł być stosowany w razie potrzeby, nie częściej niż 1 dawka w ciągu 24 godzin. W czasie obydwu faz badania zachowano u pacjentów dotychczasowy schemat przyjmowania przez nich zwykle stosowanych leków przeczyszczających. W podwójnie zaślepionej fazie badania leczono w sumie 154 pacjentów (metylonaltreksonu bromek 0,15 mg/kg, n=47, metylonaltreksonu bromek 0,3 mg/kg, n=55, placebo, n=52). Głównym punktem końcowym podwójnie zaślepionej części badania produktu leczniczego był odsetek pacjentów z wypróżnieniem w ciągu 4 godzin bez stosowania interwencyjnych leków przeczyszczających. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli znamienne większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin od podania podwójnie zaślepionej dawki (62 % dla 0,15 mg/kg i 58 % dla 0,3 mg/kg) niż pacjenci otrzymujący placebo (14 %); $p < 0,0001$ dla każdej dawki w porównaniu z placebo.

W badaniu 302 porównano podwójnie zaślepioną, podskórną dawkę bromku metylonaltreksonu podawaną co drugi dzień przez dwa tygodnie w porównaniu z placebo. Podczas pierwszego tygodnia (dni 1, 3, 5, 7) pacjenci otrzymywali 0,15 mg/kg bromku metylonaltreksonu lub placebo. W drugim tygodniu, dawka leku którą otrzymywał pacjent mogła być zwiększona do 0,30 mg/kg, o ile pacjent miał 2 lub mniej wypróżnień, bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego do 8. dnia. Dokonano analizy danych 133 pacjentów (62 metylonaltreksonu bromek, 71 placebo). W badaniu były dwa główne punkty końcowe: procent pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego w ciągu 4 godzin po pierwszej dawce produktu leczniczego i procent pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego w ciągu 4 godzin po co najmniej dwóch pierwszych z czterech dawek produktu leczniczego. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin po pierwszej dawce (48 %) w porównaniu z placebo (16 %); $p < 0,0001$. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli także znamienne większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin po co najmniej dwóch pierwszych z 4 dawek (52 %) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (9 %); $p < 0,0001$. Konsystencja kału nie poprawiła się znacząco u pacjentów, którzy mieli miękki kał na początku.

W obydwu badaniach brak było dowodów sugerujących różny wpływ wieku lub płci na bezpieczeństwo i skuteczność. Nie przeprowadzono oceny wpływu rasy, ponieważ uczestnicy badania byli głównie rasy kaukaskiej (88 %).

Trwałość odpowiedzi wykazano w badaniu 302, w którym odpowiedź w postaci częstości wypróżnień była stała od dawki 1 do dawki 7 w ciągu 2-tygodniowego okresu w fazie podwójnie zaślepionej.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu wykazano również w trakcie leczenia w otwartej fazie, gdzie podawano metylonaltreksonu bromek od doby 2. do tygodnia 4. w badaniu 301, oraz w dwóch otwartych kontynuacjach badań (301EXT i 302EXT), w których metylonaltreksonu bromek podawano w razie potrzeby przez okres do 4 miesięcy (tylko 8 pacjentów brało udział w badaniu na tym etapie). Odpowiednio w badaniach 301, 301EXT i 302EXT prowadzonych metodą otwartej próby przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 136, 21 i 82 pacjentów. Produkt Relistor był podawany co 3,2 dnia (średni odstęp czasu stosowany między 1. a 39. dniem terapii).

Wskaźnik odpowiedzi w postaci wypróżnień utrzymywał się w czasie przedłużenia badania u tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

W badaniach tych nie stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy podstawową dawką opioidu i odpowiedzią w postaci wypróżnienia u pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu. Dodatkowo mediana dobowej dawki opioidu nie różniła się znamienne od dawki podstawowej zarówno w grupie pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu, jak i w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w punktacji odczucia bólu od linii wyjściowej zarówno u pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu, jak i placebo.

Wpływ na repolaryzację serca

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu EKG z grupą równoległą, po pojedynczych podskórnych dawkach bromku metylonaltreksonu (0,15, 0,30 i 0,50 mg/kg) u 207 zdrowych ochotników, nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT/QTc, ani żadnych innych dowodów na wpływ na wtórne parametry EKG czy też morfologię fali zapisu w porównaniu z placebo i dodatkowo grupy kontrolnej (podawano doustnie 400 mg moksycykliny).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bromek metylonaltreksonu wchłania się szybko i osiąga stężenie maksymalne (C_{max}) po około 0,5 godziny od podania podskórno. C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi – w czasie (AUC) zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki z 0,15 mg/kg do 0,5 mg/kg w sposób proporcjonalny do dawki. Całkowita biodostępność dawki 0,30 mg/kg podanej podskórnie w stosunku do dawki 0,30 mg/kg podanej dożylnie wynosi 82 %.

Dystrybucja

Bromek metylonaltreksonu ulega rozmieszczeniu w tkankach w stopniu umiarkowanym. Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosi około 1,1 l/kg. Bromek metylonaltreksonu w sposób minimalny wiąże się z białkami osocza ludzkiego (11,0 % do 15,3 %), co określono w równowadze dializy.

Metabolizm

Opierając się na ilości metabolitów bromku metylonaltreksonu w wydalinach można stwierdzić, że u ludzi metylonaltreksonu bromek metabolizowany jest w niewielkim stopniu. Podstawowym szlakiem metabolicznym wydaje się być przekształcenie do izomerów metylo-6-natreksolu i siarczanu metylonaltreksonu. Każdy z izomerów metylo-6-natreksolu wykazywał nieco mniejszą aktywność antagonistyczną niż substancja wyjściowa i miał niską ekspozycję w osoczu około 8 % zależnych od leku składników. Siarczan metylonaltreksonu jest nieaktywnym metabolitem i jest obecny w osoczu na poziomie około 25 % zależnych od leku składników. N-demetylacja bromku metylonaltreksonu do naltreksonu nie jest znacząca, odpowiada 0,06 % podanej dawki.

Wydalenie

Bromek metylonaltreksonu wydany jest głównie jako niezmiennona substancja czynna. Około połowy dawki wydany jest z moczem, a nieco mniej z kałem. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi około 8 godzin.

Szczególne populacje

Niewydolność wątroby

Wpływ łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby na ogólnoustrojowe narażenie na metylonaltreksonu był badany u 8 osobników w każdej grupie z niewydolnością wątroby A i B wg Childa-Pugh, i porównany ze zdrowymi osobnikami. Wyniki wskazały brak istotnego wpływu zaburzenia czynności wątroby na AUC i C_{max} metylonaltreksonu bromku. Nie badano wpływu ciężkiego zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę metylonaltreksonu bromku.

Niewydolność nerek

W badaniu na ochotnikach z różnorodnym stopniem zaburzenia czynności nerek, otrzymujących pojedynczą dawkę 0,30 mg/kg bromku metylonaltreksonu, zaburzenie czynności nerek miało znaczący wpływ na wydalenie metylonaltreksonu bromku. Klirens bromku metylonaltreksonu zmniejszał się wraz z wzrostem stopnia zaburzenia czynności nerek. Ciężka niewydolność nerek zmniejszała klirens bromku metylonaltreksonu 8 do 9 razy, jednakże skutkowało to tylko 2-krotnym zwiększeniem całkowitej ekspozycji bromku metylonaltreksonu (AUC). C_{max} nie zmieniało się w sposób znamieny. Nie przeprowadzono badań u chorych z krańcową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań w populacji dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu porównującym profil farmakokinetyczny pojedynczej i wielokrotnej dawki dożylniej bromku metylonaltreksonu na poziomie 24 mg u zdrowych, młodych osobników (wiek 18 do 45 lat, $n=10$) oraz osób w wieku podeszłym (65 lat i więcej, $n=10$) stwierdzono niewielki wpływ wieku na ekspozycję bromku metylonaltreksonu. Średnie C_{max} w stanie równowagi i AUC dla osób w wieku podeszłym wynosiły 545 ng/ml i 412 ng x godz./ml, odpowiednio około 8,1 % i 20 % więcej niż dla osobników młodych. Dlatego też nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku.

Płeć

Nie zaobserwowano znamienych różnic w zależności od płci.

Masa ciała

Analiza zbiorcza danych farmakokinetycznych dla zdrowych osobników wskazuje, że ekspozycja zależna od dawki bromku metylonaltreksonu w mg/kg zwiększa się w miarę zwiększania masy ciała. Średnia ekspozycja bromku metylonaltreksonu dla dawki 0,15 mg/kg w zakresie masy ciała od 38 do 114 kg wynosiła 179 (zakres = 139-240) ng x godz./ml. Taki poziom ekspozycji dla dawki 0,15 mg/kg może być uzyskany poprzez dostosowanie dawki w oparciu o masę ciała przy podawaniu dawki 8 mg dla masy ciała od 38 do mniej niż 62 kg oraz dawki 12 mg dla masy ciała od 62 do 114 kg, co daje średnią ekspozycję na poziomie 187 (zakres=148-220) ng x godz./ml. Dodatkowo analiza wykazała, że dawka 8 mg dla masy ciała od 38 do mniej niż 62 kg oraz dawka 12 mg dla masy ciała 62 do 114 kg odpowiada średniej dawce 0,16 (zakres= 0,21-0,13) mg/kg i dawce 0,16 (zakres = 0,19-0,11) mg/kg, w oparciu o rozkład masy ciała wśród chorych biorących udział w badaniach 301 i 302.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych u psów obserwowano wpływ na mięsień sercowy (wydłużenie potencjału czynnościowego

włókien Purkiniego lub wydłużenie odcinka QT). Mechanizm działania jest nieznany, jednakże wydaje się, że kanał potasowy w ludzkim mięśniu sercowym (ang. hERG) nie jest zaangażowany.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150 mg/kg/dobę zmniejszały płodność u szczurów. Dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie wpływały na płodność i ogólną zdolność rozrodczą.

Nie wykryto dowodów na teratogenność u szczurów i królików. Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150/100 mg/kg/dobę u szczurów skutkowały zmniejszeniem masy ciała potomstwa; dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie miały wpływu na ciążę, poród czy też przeżycie potomstwa i jego rozwój.

Bromek metylonaltreksonu przenika do mleka szczurów w okresie laktacji.

Badania zostały przeprowadzone na młodych szczurach i psach. Po wstrzyknięciu dożylnym bromku metylonaltreksonu okazało się, że młode szczury są bardziej wrażliwe w porównaniu do dorosłych szczurów na toksyczność metylonaltreksonu. U młodych szczurów, którym podawano dożylnie metylonaltreksonu bromek przez 13 tygodni, kliniczne objawy niepożądane (drgawki i utrudnione oddychanie) wystąpiły po dawce (≥ 3 mg/kg/dobę) i ekspozycji (5,4 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) mniejszej niż ta, która wywołała podobną toksyczność u dorosłych szczurów (20 mg/kg/dobę). U młodych szczurów po dawce 1 mg/kg/dobę lub u dorosłych szczurów po dawce 5 mg/kg/dobę (odpowiednio 1,6 i 7,8 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) nie wystąpiły objawy niepożądane.

Po dożylnym podawaniu bromku metylonaltreksonu przez 13 tygodni zaobserwowano podobną toksyczność metylonaltreksonu u młodych i dorosłych psów. U dorosłych i młodych psów, którym podawano metylonaltreksonu bromek w dawce 20 mg/kg/dobę zaobserwowano kliniczne objawy wskazujące na szkodliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i wydłużenie odcinka QT. Zarówno u młodych jak i dorosłych psów po dawce 5 mg/kg/dobę (44 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) nie wystąpiły objawy niepożądane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wapnia edetynian
Glicyny chlorowodorek
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (dostosowanie pH)
Sodu wodorotlenek (dostosowanie pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po pobraniu do strzykawki:

Ze względu na wrażliwość na światło, roztwór do wstrzykiwań należy użyć w ciągu 24 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Informacje dotyczące przechowywania produktu leczniczego w strzykawce, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła krzemionkowego typu I, do jednorazowego użytku, z korkiem z szarej gumy butylowej i aluminiowym zabezpieczeniem typu flip-off-cap.

Każda fiolka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.

Wielkości opakowań zawierające

1 fiolkę

2 fiołki z 2 sterylnych strzykawek 1 ml z cofającą się igłą do wstrzykiwań oraz 4 gaziki nasączone alkoholem; lub

7 fiołek z 7 sterylnych strzykawek 1 ml z cofającą się igłą do wstrzykiwań oraz 14 gazików nasączonych alkoholem

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 lipca 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maja 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka 0,4 ml zawiera 8 mg metylonaltreksonu bromku.

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do bladożółtego, zasadniczo bez widocznych cząsteczek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Relistor jest wskazany w leczeniu zaparć wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem (z wyjątkiem pacjentów z zaawansowaną chorobą objętych opieką paliatywną)

Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 12 mg (0,6 ml roztworu) podawanego podskórnie według potrzeby, w ilości co najmniej 4 dawek na tydzień, nie więcej niż raz na dobę (do 7 dawek na tydzień).

Rozpoczynając leczenie lekiem Relistor u takich pacjentów, należy przerwać leczenie zazwyczaj stosowanymi środkami przeczyszczającymi (patrz punkt 5.1).

Ampułkostrzykawka 8 mg zawierająca lek Relistor powinna być stosowana w leczeniu takich pacjentów wyłącznie, jeśli istniejące schorzenia wymagają zmniejszenia dawki do 8 mg (0,4 ml roztworu), patrz Szczególne populacje.

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną)

Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 8 mg (0,4 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 38-61 kg) lub 12 mg (0,6 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 62-114 kg).

Standardowy schemat stosowania to jedna, pojedyncza dawka podawana co drugi dzień. Dawki można również podawać w dłuższych odstępach czasu, w zależności od potrzeby klinicznej.

Pacjenci mogą otrzymać dwie kolejne dawki w odstępie 24 godzin tylko wtedy, gdy nie było odpowiedzi (wypróżnienia) na dawkę otrzymaną poprzedniego dnia.

Pacjenci ważący mniej niż 38 kg lub więcej niż 114 kg powinni stosować produkt Relistor we fiolkach ponieważ zalecana dawka w mg/kg nie może być podana za pomocą ampułkostrzykawkki.

U pacjentów objętych opieką paliatywną Relistor jest dodawany do zazwyczaj stosowanych środków przeczyszczających (patrz punkt 5.1).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), należy zmniejszyć dawkę bromku metylonaltreksonu z 12 mg do 8 mg (0,4 ml roztworu) w przypadku pacjentów ważących od 62 do 114 kg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o masie ciała poza zakresem od 62 do 114 kg (patrz punkt 5.2) dawkę w mg/kg należy zmniejszyć o 50 %. Tacy pacjenci powinni używać Relistor we fiolkach a nie w ampułkostrzykawkach. Nie ma danych dotyczących pacjentów dializowanych z powodu krańcowej niewydolności nerek, dlatego nie zaleca się stosowania bromku metylonaltreksonu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (Klasa C wg Childa-Pugh), dlatego nie zaleca się stosowania bromku metylonaltreksonu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bromku metylonaltreksonu u dzieci poniżej 18 roku życia nie zostało określone. Brak danych.

Sposób podawania

Produkt Relistor podaje się jako wstrzyknięcie podskórne.

Zalecana jest rotacyjna zmiana miejsc wkłucia. Nie podawać zastrzyku w miejsca, gdzie skóra jest delikatna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Unikać miejsc z bliznami lub rozstępami.

Trzema zalecanymi miejscami na ciele do wstrzykiwań produktu Relistor są górna część nóg, brzuch, górna część ramion.

Relistor może być podawany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na możliwość perforacji przewodu pokarmowego stosowanie bromku metylonaltreksonu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną mechaniczną przeszkodą (nieδροżnością) w obrębie przewodu pokarmowego, u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko nawracającej nieδροżności lub u pacjentów z wymagającymi interwencji chirurgicznej objawami ostrego brzucha.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy stanu ciężkiego lub nasilenia

Pacjentów należy poinstruować, aby bezzwłocznie zgłaszali ciężkie, utrzymujące się lub nasilające się objawy.

Pacjentom, u których podczas leczenia wystąpi ciężka lub utrzymująca się biegunka, należy zalecić przerwanie stosowania produktu Relistor i konsultację z lekarzem prowadzącym.

Zaparcia niezwiązane ze stosowaniem opioidów

Aktywność metylonaltreksonu była badana u osób z zaparciami wywołanymi stosowaniem opioidów. Dlatego też nie wolno stosować produktu Relistor w leczeniu pacjentów z zaparciami nie związanymi ze stosowaniem opioidów.

Nagłe rozpoczęcie wypróżniania

Dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że leczenie bromkiem metylonaltreksonu może spowodować szybkie wystąpienie (średnio w ciągu 30 do 60 minut) wypróżnienia.

Okres leczenia

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą

W badaniach klinicznych, w terapii pacjentów dorosłych z zaawansowaną chorobą, bromek metylonaltreksonu był stosowany nie dłużej niż 4 miesiące, dlatego lek ten powinien być stosowany wyłącznie przez ograniczony okres (patrz punkt 5.1.).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie wolno podawać bromku metylonaltreksonu pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkt 4.2).

Choroby i perforacja układu pokarmowego.

Należy zachować ostrożność stosując bromek metylonaltreksonu u pacjentów z istniejącymi lub podejrzanymi zmianami przewodu pokarmowego.

Nie badano stosowania bromku metylonaltreksonu u pacjentów po kolostomii, z cewnikiem otrzewnowym, aktywną chorobą uchyłkową, kamieniami kałowymi. Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu Relistor u tych pacjentów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących bromek metylonaltreksonu, których stan kliniczny mógł być związany z miejscowym lub rozproszonym zmniejszeniem strukturalnej spójności ściany przewodu pokarmowego (np. choroba wrzodowa, rzekoma niedrożność (zespół Ogilvie), choroba uchyłkowa, naciekowe nowotwory przewodu pokarmowego lub przerzuty do otrzewnej). Po stosowaniu bromku metylonaltreksonu u pacjentów z wyżej wymienionymi chorobami lub też innymi, które mogą doprowadzić do pogorszenia spójności ściany przewodu pokarmowego (na przykład choroba Crohna), należy wziąć pod uwagę całkowity stosunek korzyści do ryzyka. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia ciężkiego, uporczywego lub pogarszającego się bólu brzucha; podawanie bromku metylonaltreksonu należy przerwać, jeśli takie objawy wystąpią.

Odstwienie opioidów

U pacjentów przyjmujących bromek metylonaltreksonu występowały objawy zbieżne z obserwowanymi po odstawieniu opioidów, w tym nadmierna potliwość, dreszcze, wymioty, ból brzucha, kołatanie serca i wysypki. Pacjenci ze zwiększoną przepuszczalnością bariery krew - mózg mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia objawów odstwienia opioidów i (lub) zmniejszenia analgezji. W przypadku przepisывania bromku metylonaltreksonu tym pacjentom należy wziąć to pod uwagę.

Zawartość sodu

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę co oznacza, że jest zasadniczo bezsodowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bromek metylonalteksonu nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 (ang. CYP). Bromek metylonalteksonu jest w stopniu minimalnym metabolizowany przez izoenzymy CYP. Badania metabolizmu *in vitro* sugerują, że metylonalteksonu bromek nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4, natomiast jest on słabym inhibitorem metabolizmu modelowego substratu CYP2D6. W badaniach klinicznych interakcji z innymi lekami na zdrowych, dorosłych osobach płci męskiej, dawka podskórna 0,3 mg/kg bromku metylonalteksonu nie wpływała w sposób znaczący na metabolizm dekstrometofanu, substratu CYP2D6.

Potencjalne wzajemne oddziaływanie leków na siebie, zależne od organicznego kationowego transportera OCT, pomiędzy bromkiem metylonalteksonu i inhibitorem OCT zbadano u 18 zdrowych osób, porównując profil farmakokinetyczny pojedynczej dawki bromku metylonalteksonu przed i po podaniu wielokrotnych dawek 400 mg cymetydyny. Klirens nerkowy bromku metylonalteksonu zmniejszył się po podaniu wielokrotnych dawek cymetydyny (z 31 l/godz. do 18 l/godz.). Jednakże skutkowało to niewielkim zmniejszeniem całkowitego klirensu (z 107 l/godz. do 95 l/godz.). Nie obserwowano również znaczących zmian ani w AUC bromku metylonalteksonu, ani w C_{max} przed i po podaniu wielokrotnych dawek cymetydyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania bromku metylonalteksonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, przy zastosowaniu dużych dawek, wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie wolno stosować bromku metylonalteksonu w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromek metylonalteksonu przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie bromku metylonalteksonu do mleka. Decyzja dotycząca kontynuowania/przerwania karmienia piersią czy też kontynuowania/przerwania leczenia bromkiem metylonalteksonu powinna być podjęta, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia bromkiem metylonalteksonu dla kobiety.

Płodność

Podskórne zastrzyki Relistoru w dawce 150 mg/kg/dzień zmniejszyły płodność u szczurów. Dawki do 25 mg/kg/dobe (18-krotność ekspozycji [w dawce AUC] u ludzi przy dawce podskórnej 0,3 mg/kg) nie miało wpływu na płodność lub ogólną sprawność reprodukcyjną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bromek metylonalteksonu ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów leczonych bromkiem metylonalteksonu w trakcie wszystkich faz badań kontrolowanych placebo były bóle brzucha, nudności, biegunka i wzdęcia. Ogólnie reakcje były łagodne lub umiarkowane.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane jako: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: zawroty głowy

Częste: objawy podobne do objawów abstynencyjnych po odstawieniu opioidów (takie jak: dreszcze, drżenia, wyciek z nosa, piloerekcja (gęsia skórka), wysypki, kołatanie serca, nadmierna potliwość, wymioty, ból brzucha)

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: perforacja układu pokarmowego (patrz punkt 4.4)

Częste: wymioty

Bardzo częste: ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zaburzenia w miejscu wstrzyknięcia (np. klucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu na zdrowych ochotnikach stwierdzono hipotonię ortostatyczną związaną z dawką 0,64 mg/kg w bolusie dożylnym.

W przypadku przedawkowania objawy przedmiotowe i podmiotowe hipotonii ortostatycznej powinny być monitorowane i zgłoszone lekarzowi. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeczyszczające. Antagoniści opioidowych receptorów obwodowych, kod ATC: A06AH01

Mechanizm działania

Bromek metylonaltreksonu jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora μ . Badania *in vitro* wykazały, że metylonaltrekson jest antagonistą opioidowego receptora μ (stała inhibicji $[K_i] = 28$ nM) z 8-krotnie mniejszym potencjałem dla opioidowego receptora κ ($K_i = 230$ nM) i znacznie mniejszym powinowactwem do opioidowego receptora δ .

Zdolność bromku metylonaltreksonu jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie bromku metylonaltreksonu jako obwodowego antagonisty opioidowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólne opioidów na ośrodkowy układ nerwowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym (dawka 12 mg)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym zostały wykazane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo badaniu (Badanie 3356). W tym badaniu mediana wieku wynosiła 49 lat (zakres 23-83); z czego 60 % stanowiły kobiety. W pierwotnym rozpoznaniu u większości pacjentów stwierdzono ból pleców.

W badaniu 3356 porównywano 4-tygodniowe schematy leczenia bromkiem metylonaltreksonu w dawce 12 mg podawanej raz na dobę oraz bromkiem metylonaltreksonu w dawce 12 mg co dwa dni z placebo. Po podwójnie zaślepionym okresie 4 tygodni następował 8-tygodniowy okres badania otwartego, w którym bromek metylonaltreksonu był stosowany wedle potrzeby, lecz nie częściej niż raz na dobę. W fazie podwójnie zaślepionej leczonych było łącznie 460 pacjentów (bromek metylonaltreksonu 12 mg raz dziennie, n=150, bromek metylonaltreksonu 12 mg co dwa dni, n=148, placebo, n=162). U pacjentów w wywiadzie stwierdzono przewlekły ból nienowotworowy; pacjenci ci zażywali również opioidy w stałej dawce co najmniej 50 mg odpowiednika morfiny raz na dobę. U pacjentów występowało zaparcie wywołane stosowaniem opioidów (<3 wypróżnienia bez stosowania leków doraźnych przez tydzień w trakcie okresu przesiewowego).

Od pacjentów wymagano przerwania poprzedniego leczenia środkami przeczyszczającymi.

Pierwszym równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych (RFBM – rescue free bowel movement) w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki, a drugim procent czynnych zastrzyków skutkujących jakimkolwiek RFBM w ciągu 4 godzin w fazie podwójnie zaślepionej. RFBM zdefiniowano jako wypróżnienie, które nastąpiło bez potrzeby stosowania środków przeczyszczających w ciągu minionych 24 godzin.

Odsetek pacjentów z RFBM w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki wynosił 34,2 % w połączonych grupach otrzymujących bromek metylonaltreksonu wobec 9,9 % w grupie placebo ($p<0,001$). Średni procent bromku metylonaltreksonu skutkującego RFBM w ciągu 4 godzin wynosił odpowiednio 28,9 % i 30,2 % dla grupy otrzymującej jedną dawkę na dobę i jedną dawkę co dwa dni, w porównaniu do odpowiednio 9,4 % i 9,3 % dla równoległych grup otrzymujących placebo ($p<0,001$).

Główny drugorzędowy punkt końcowy skorygowanej średniej zmiany od stanu wyjściowego dla tygodniowych RFBM wynosił 3,1 w grupie otrzymującej bromek metylonaltreksonu w dawce 12 mg raz na dobę, 2,1 w grupie otrzymującej bromek metylonaltreksonu w dawce 12 mg co dwa dni oraz 1,5 w grupie otrzymującej placebo w trakcie 4-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej. Różnica 1,6 RFBM na tydzień pomiędzy grupą otrzymującą 12 mg bromku metylonaltreksonu raz na dobę a grupą placebo jest istotna statystycznie ($p<0,001$) oraz klinicznie.

W ramach kolejnego drugorzędowego punktu końcowego oceniano odsetek pacjentów z ≥ 3 RFBM na tydzień w trakcie 4-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej. Efekt taki został osiągnięty u 59 % pacjentów w grupie otrzymującej 12 mg metylonaltreksonu raz na dobę ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), u 61% pacjentów otrzymujących lek co dwa dni ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), oraz u 38% pacjentów leczonych placebo. W ramach analizy uzupełniającej oceniano odsetek pacjentów, u których dochodziło do ≥ 3 całkowitych RFBM na tydzień oraz wzrost wynoszący ≥ 1 całkowitego RFBM na tydzień w trakcie przynajmniej 3 lub 4 tygodni leczenia. Rezultat taki osiągnięto u 28,7 % pacjentów w grupie otrzymującej 12 mg metylonaltreksonu raz na dobę ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), u 14,9 % pacjentów otrzymujących lek co dwa dni ($p=0,012$ w porównaniu z placebo), oraz u 6,2 % pacjentów leczonych placebo.

Badanie nie wykazało różnicującego efektu płci na bezpieczeństwo lub skuteczność. Wpływ na rasy nie mógł być zanalizowany, ponieważ populacja badana była w przeważającej części rasy białej (90 %). Średnia dobową dawką opioidów nie zmieniła się w sposób istotny od stanu wyjściowego u pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu ani u pacjentów leczonych placebo.

U pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu i placebo nie zaszły również klinicznie istotne zmiany w wyjściowych wynikach w skali bólu.

Stosowanie bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć spowodowanych opioidami w okresie dłuższym niż 48 tygodni nie było przedmiotem badań klinicznych.

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne wykazano w dwóch badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo. W tych badaniach mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres 21-100); 51 % stanowiły kobiety. W obu badaniach, pacjenci mieli rozpoznaną zaawansowaną chorobę terminalną i ograniczony przewidywany czas życia, w większości z rozpoznaniem pierwotnym nieuleczalnego nowotworu; inne rozpoznania pierwotne obejmowały krańcowe POChP/rozedmę płuc, chorobę naczyniowo-sercową/niewydolność serca, chorobę Alzheimera/demencję, HIV/AIDS lub inne zaawansowane choroby. Przed badaniem przesiewowym pacjenci mieli zaparcia wywołane opioidami, definiowane jako mniej niż 3 wypróżnienia w poprzedzającym tygodniu lub brak wypróżnienia przez >2 dni.

W podwójnie zaślepionym badaniu 301 porównano pojedynczą, podskórną dawkę bromku metylonaltreksonu 0,15 mg/kg lub 0,3 mg/kg z placebo. Po tym okresie podwójnie zaślepionej próby następował 4 tygodniowy okres badania otwartego, w którym metylonaltreksonu bromek mógł być stosowany w razie potrzeby, nie częściej niż 1 dawka w ciągu 24 godzin. W czasie obydwu faz badania zachowano u pacjentów dotychczasowy schemat przyjmowania przez nich zwykle stosowanych leków przeczyszczających. W podwójnie zaślepionej fazie badania leczono w sumie 154 pacjentów (metylonaltreksonu bromek 0,15 mg/kg, n=47, metylonaltreksonu bromek 0,3 mg/kg, n=55, placebo, n=52). Głównym punktem końcowym podwójnie-zaślepionej części badania produktu leczniczego był odsetek pacjentów z wypróżnieniem w ciągu 4 godzin bez stosowania interwencyjnych leków przeczyszczających. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli znamienne większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin od podania podwójnie zaślepionej dawki (62 % dla 0,15 mg/kg i 58 % dla 0,3 mg/kg) niż pacjenci otrzymujący placebo (14 %); $p < 0,0001$ dla każdej dawki w porównaniu z placebo.

W badaniu 302 porównano podwójnie zaślepioną, podskórną dawkę bromku metylonaltreksonu podawaną co drugi dzień przez dwa tygodnie w porównaniu z placebo. Podczas pierwszego tygodnia (dni 1, 3, 5, 7) pacjenci otrzymywali 0,15 mg/kg bromku metylonaltreksonu lub placebo. W drugim tygodniu, dawka leku którą otrzymywał pacjent mogła być zwiększona do 0,30 mg/kg, o ile pacjent miał 2 lub mniej wypróżnień, bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego do 8. dnia. Dokonano analizy danych 133 pacjentów (62 metylonaltreksonu bromek, 71 placebo). W badaniu były dwa główne punkty końcowe: procent pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego w ciągu 4 godzin po pierwszej dawce produktu leczniczego i procent pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego w ciągu 4 godzin po co najmniej dwóch pierwszych z czterech dawek produktu leczniczego. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin po pierwszej dawce (48 %) w porównaniu z placebo (16 %); $p < 0,0001$. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli także znamienne większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin po co najmniej dwóch pierwszych z 4 dawek (52 %) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (9 %); $p < 0,0001$. Konsystencja kału nie poprawiła się znacząco u pacjentów, którzy mieli miękki kał na początku.

W obydwu badaniach brak było dowodów sugerujących różny wpływ wieku lub płci na bezpieczeństwo i skuteczność. Nie przeprowadzono oceny wpływu rasy, ponieważ uczestnicy badania byli głównie rasy kaukaskiej (88 %).

Trwałość odpowiedzi wykazano w badaniu 302, w którym odpowiedź w postaci częstości wypróżnień była stała od dawki 1 do dawki 7 w ciągu 2-tygodniowego okresu w fazie podwójnie zaślepionej.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu wykazano również w trakcie leczenia w otwartej fazie, gdzie podawano metylonaltreksonu bromek od doby 2. do tygodnia 4. w badaniu 301, oraz w dwóch otwartych kontynuacjach badań (301EXT i 302EXT), w których metylonaltreksonu bromek podawano w razie potrzeby przez okres do 4 miesięcy (tylko 8 pacjentów brało udział w badaniu na tym etapie). Odpowiednio w badaniach 301, 301EXT i 302EXT prowadzonych metodą otwartej próby przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 136, 21 i 82 pacjentów. Produkt Relistor był podawany co 3,2 dnia (średni odstęp czasu stosowany między 1. a 39. dniem terapii).

Wskaźnik odpowiedzi w postaci wypróżnień utrzymywał się w czasie przedłużenia badania u tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

W badaniach tych nie stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy podstawową dawką opioidu i odpowiedzią w postaci wypróżnienia u pacjentów leczonych metylonaltreksonu bromkiem. Dodatkowo mediana dobowej dawki opioidu nie różniła się znamienne od dawki podstawowej zarówno w grupie pacjentów leczonych metylonaltreksonu bromkiem, jak i w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w punktacji odczucia bólu od linii wyjściowej zarówno u pacjentów leczonych metylonaltreksonu bromkiem, jak i placebo.

Wpływ na repolaryzację serca

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu EKG z grupą równoległą, po pojedynczych podskórnych dawkach bromku metylonaltreksonu (0,15, 0,30 i 0,50 mg/kg) u 207 zdrowych ochotników, nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT/QTc, ani żadnych innych dowodów na wpływ na wtórne parametry EKG czy też morfologię fali zapisu w porównaniu z placebo i dodatkowo grupy kontrolnej (podawano doustnie 400 mg moksycykliny).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bromek metylonaltreksonu wchłania się szybko i osiąga stężenie maksymalne (C_{max}) po około 0,5 godziny od podania podskórno. C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi – w czasie (AUC) zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki z 0,15 mg/kg do 0,5 mg/kg w sposób proporcjonalny do dawki. Całkowita biodostępność dawki 0,30 mg/kg podanej podskórnie w stosunku do dawki 0,30 mg/kg podanej dożylnie wynosi 82 %.

Dystrybucja

Bromek metylonaltreksonu ulega rozmieszczeniu w tkankach w stopniu umiarkowanym. Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosi około 1,1 l/kg. Bromek metylonaltreksonu w sposób minimalny wiąże się z białkami osocza ludzkiego (11,0 % do 15,3 %), co określono w równowadze dializy.

Metabolizm

Opierając się na ilości metabolitów bromku metylonaltreksonu w wydalinach można stwierdzić, że u ludzi metylonaltreksonu bromek metabolizowany jest w niewielkim stopniu. Podstawowym szlakiem metabolicznym wydaje się być przekształcenie do izomerów metylo-6-natreksolu i siarczanu metylonaltreksonu. Każdy z izomerów metylo-6-natreksolu wykazywał nieco mniejszą aktywność antagonistyczną niż substancja wyjściowa i miał niską ekspozycję w osoczu około 8 % zależnych od leku składników. Siarczan metylonaltreksonu jest nieaktywnym metabolitem i jest obecny w osoczu na poziomie około 25 % zależnych od leku składników. N-demetylacja bromku metylonaltreksonu do naltreksonu nie jest znacząca, odpowiada 0,06 % podanej dawki.

Wydalenie

Bromek metylonaltreksonu wydalanany jest głównie jako niezmieniona substancja czynna. Około połowy dawki wydalanane jest z moczem, a nieco mniej z kałem. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi około 8 godzin.

Szczególne populacje

Niewydolność wątroby

Wpływ łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby na ogólnoustrojowe narażenie na metylonaltreksonu był badany u 8 osobników w każdej grupie z niewydolnością wątroby A i B wg Childa-Pugh, i porównany ze zdrowymi osobnikami. Wyniki wskazały brak istotnego wpływu zaburzenia czynności wątroby na AUC i C_{max} metylonaltreksonu bromku. Nie badano wpływu ciężkiego zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę metylonaltreksonu bromku.

Niewydolność nerek

W badaniu na ochotnikach z różnorodnym stopniem zaburzenia czynności nerek, otrzymujących pojedynczą dawkę 0,30 mg/kg bromku metylonaltreksonu, zaburzenie czynności nerek miało znaczący wpływ na wydalenie metylonaltreksonu bromku. Klirens bromku metylonaltreksonu zmniejszał się wraz z wzrostem stopnia zaburzenia czynności nerek. Ciężka niewydolność nerek zmniejszała klirens bromku metylonaltreksonu 8- do 9 razy, jednakże skutkowało to tylko 2-krotnym zwiększeniem całkowitej ekspozycji bromku metylonaltreksonu (AUC). C_{max} nie zmieniało się w sposób znamieny. Nie przeprowadzono badań u chorych z krańcową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań w populacji dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu porównującym profil farmakokinetyczny pojedynczej i wielokrotnej dawki dożylniej bromku metylonaltreksonu na poziomie 24 mg u zdrowych, młodych osobników (wiek 18 do 45 lat, n=10) oraz osób w wieku podeszłym (65 lat i więcej, n=10) stwierdzono niewielki wpływ wieku na ekspozycję metylonaltreksonu bromku. Średnie C_{max} w stanie równowagi i AUC dla osób w wieku podeszłym wynosiły 545 ng/ml i 412 ng x godz./ml, odpowiednio około 8,1 % i 20 % więcej niż dla osobników młodych. Dlatego też nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku.

Płeć

Nie zaobserwowano znamienych różnic w zależności od płci.

Masa ciała

Analiza zbiorcza danych farmakokinetycznych dla zdrowych osobników wskazuje, że ekspozycja zależna od dawki bromku metylonaltreksonu w mg/kg zwiększa się w miarę zwiększania masy ciała. Średnia ekspozycja bromku metylonaltreksonu dla dawki 0,15 mg/kg w zakresie masy ciała od 38 do 114 kg wynosiła 179 (zakres = 139-240) ng x godz./ml. Taki poziom ekspozycji dla dawki 0,15 mg/kg może być uzyskany poprzez dostosowanie dawki w oparciu o masę ciała przy podawaniu dawki 8 mg dla masy ciała od 38 do mniej niż 62 kg oraz dawki 12 mg dla masy ciała od 62 do 114 kg, co daje średnią ekspozycję na poziomie 187 (zakres=148-220) ng x godz./ml. Dodatkowo analiza wykazała, że dawka 8 mg dla masy ciała od 38 do mniej niż 62 kg oraz dawka 12 mg dla masy ciała 62 do 114 kg odpowiada średniej dawce 0,16 (zakres= 0,21-0,13) mg/kg i dawce 0,16 (zakres = 0,19-0,11) mg/kg, w oparciu o rozkład masy ciała wśród chorych biorących udział w badaniach 301 i 302.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych u psów obserwowano wpływ na mięsień sercowy (wydłużenie potencjału czynnościowego

włókien Purkiniego lub wydłużenie odcinka QT). Mechanizm działania jest nieznan, jednakże wydaje się, że kanał potasowy w ludzkim mięśniu sercowym (ang. hERG) nie jest zaangażowany.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150 mg/kg/dobę zmniejszały płodność u szczurów. Dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie wpływały na płodność i ogólną zdolność rozrodczą.

Nie wykryto dowodów na teratogenność u szczurów i królików. Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150/100 mg/kg/dobę u szczurów skutkowały zmniejszeniem masy ciała potomstwa; dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie miały wpływu na ciążę, poród czy też przeżycie potomstwa i jego rozwój. Bromek metylonaltreksonu przenika do mleka szczurów w okresie laktacji.

Badania zostały przeprowadzone na młodych szczurach i psach. Po wstrzyknięciu dożylnym bromku metylonaltreksonu okazało się, że młode szczury są bardziej wrażliwe w porównaniu do dorosłych szczurów na toksyczność metylonaltreksonu. U młodych szczurów, którym podawano dożylnie metylonaltreksonu bromek przez 13 tygodni, kliniczne objawy niepożądane (drgawki i utrudnione oddychanie) wystąpiły po dawce (≥ 3 mg/kg/dobę) i ekspozycji (5,4 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) mniejszej niż ta, która wywołała podobną toksyczność u dorosłych szczurów (20 mg/kg/dobę). U młodych szczurów po dawce 1 mg/kg/dobę lub u dorosłych szczurów po dawce 5 mg/kg/dobę (odpowiednio 1,6 i 7,8 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) nie wystąpiły objawy niepożądane.

Po dożylnym podawaniu bromku metylonaltreksonu przez 13 tygodni zaobserwowano podobną toksyczność metylonaltreksonu u młodych i dorosłych psów. U dorosłych i młodych psów, którym podawano metylonaltreksonu bromek w dawce 20 mg/kg/dobę zaobserwowano kliniczne objawy wskazujące na szkodliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i wydłużenie odcinka QT. Zarówno u młodych jak i dorosłych psów po dawce 5 mg/kg/dobę (44 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) nie wystąpiły objawy niepożądane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wapnia edetynian
Glicyny chlorowodorek
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (dostosowanie pH)
Sodu wodorotlenek (dostosowanie pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań.

Przezroczysta ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, plastikowym tłokiem i osłonką na igłę ze sztywnego polipropylenu.

Wielkości opakowań: 4, 7, 8 i 10 ampułkostrzykawk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 lipca 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do bladożółtego, zasadniczo bez widocznych cząsteczek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Relistor jest wskazany w leczeniu zapań wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem (z wyjątkiem pacjentów z zaawansowaną chorobą objętych opieką paliatywną)

Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 12 mg (0,6 ml roztworu) podawanego podskórnie według potrzeby, w ilości co najmniej 4 dawek na tydzień, nie więcej niż raz na dobę (do 7 dawek na tydzień).

Rozpoczynając leczenie lekiem Relistor u takich pacjentów, należy przerwać leczenie zazwyczaj stosowanymi środkami przeczyszczającymi (patrz punkt 5.1).

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną)

Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 8 mg (0,4 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 38-61 kg) lub 12 mg (0,6 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 62-114 kg).

Standardowy schemat stosowania to jedna, pojedyncza dawka podawana co drugi dzień. Dawki można również podawać w dłuższych odstępach czasu, w zależności od potrzeby klinicznej.

Pacjenci mogą otrzymać dwie kolejne dawki w odstępie 24 godzin tylko wtedy, gdy nie było odpowiedzi (wypróżnienia) na dawkę otrzymaną poprzedniego dnia.

Pacjenci ważący mniej niż 38 kg lub więcej niż 114 kg powinni stosować produkt Relistor we fiolkach ponieważ zalecana dawka w mg/kg nie może być podana za pomocą ampułkostrzykawki.

U pacjentów objętych opieką paliatywną, Relistor jest dodawany do zazwyczaj stosowanych środków przeczyszczających (patrz punkt 5.1).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), należy zmniejszyć dawkę bromku metylonaltreksonu z 12 mg do 8 mg (0,4 ml roztworu) w przypadku pacjentów ważących od 62 do 114 kg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o masie ciała poza zakresem od 62 do 114 kg (patrz punkt 5.2) dawkę w mg/kg należy zmniejszyć o 50 %. Tacy pacjenci powinni używać Relistor we fiolkach a nie w ampułkostrzykawkach. Nie ma danych dotyczących pacjentów dializowanych z powodu krańcowej niewydolności nerek, dlatego nie zaleca się stosowania bromku metylonaltreksonu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (Klasa C wg Childa-Pugh), dlatego nie zaleca się stosowania bromku metylonaltreksonu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bromku metylonaltreksonu u dzieci poniżej 18 roku życia nie zostało określone. Brak danych..

Sposób podawania

Produkt Relistor podaje się jako wstrzyknięcie podskórne.

Zalecana jest rotacyjna zmiana miejsc wkłucia. Nie podawać zastrzyku w miejsca, gdzie skóra jest delikatna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Unikać miejsc z bliznami lub rozstępami.

Trzema zalecanymi miejscami na ciele do wstrzykiwań produktu Relistor są górna część nóg, brzuch, górna część ramion.

Relistor może być podawany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na możliwość perforacji przewodu pokarmowego stosowanie bromku metylonaltreksonu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną mechaniczną przeszkodą (niedrożnością) w obrębie przewodu pokarmowego, u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko nawracającej niedrożności lub u pacjentów z wymagającymi interwencji chirurgicznej objawami ostrego brzucha.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy stanu ciężkiego lub nasilenia

Pacjentów należy poinstruować, aby bezzwłocznie zgłaszali ciężkie, utrzymujące się lub nasilające się objawy.

Pacjentom, u których podczas leczenia wystąpi ciężka lub utrzymująca się biegunka, należy zalecić przerwanie stosowania produktu Relistor i konsultację z lekarzem prowadzącym.

Zaparcia niezwiązane ze stosowaniem opioidów

Aktywność metylonaltreksonu była badana u osób z zaparciami wywołanymi stosowaniem opioidów. Dlatego też nie wolno stosować produktu Relistor w leczeniu pacjentów z zaparciami niezwiązanymi ze stosowaniem opioidów.

Nagłe rozpoczęcie wypróżniania

Dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że leczenie bromkiem metylonaltreksonu może spowodować szybkie wystąpienie (średnio w ciągu 30 do 60 minut) wypróżnienia.

Okres leczenia

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą

W badaniach klinicznych, w terapii pacjentów dorosłych z zaawansowaną chorobą, bromek metylonaltreksonu był stosowany nie dłużej niż 4 miesiące, dlatego lek ten powinien być stosowany wyłącznie przez ograniczony okres (patrz punkt 5.1.).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie wolno podawać bromku metylonaltreksonu pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkt 4.2).

Choroby i perforacja układu pokarmowego.

Należy zachować ostrożność stosując bromek metylonaltreksonu u pacjentów z istniejącymi lub podejrzanymi zmianami przewodu pokarmowego.

Nie badano stosowania bromku metylonaltreksonu u pacjentów po kolostomii, z cewnikiem otrzewnowym, aktywną chorobą uchyłkową, kamieniami kałowymi. Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu Relistor u tych pacjentów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących bromek metylonaltreksonu, których stan kliniczny mógł być związany z miejscowym lub rozproszonym zmniejszeniem strukturalnej spójności ściany przewodu pokarmowego (np. choroba wrzodowa, rzekoma niedrożność (zespół Ogilvie), choroba uchyłkowa, naciekowe nowotwory przewodu pokarmowego lub przerzuty do otrzewne). Po stosowaniu bromku metylonaltreksonu u pacjentów z wyżej wymienionymi chorobami lub też innymi, które mogą doprowadzić do pogorszenia spójności ściany przewodu pokarmowego (na przykład choroba Crohna), należy wziąć pod uwagę całkowity stosunek korzyści do ryzyka. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia ciężkiego, uporczywego lub pogarszającego się bólu brzucha; podawanie bromku metylonaltreksonu należy przerwać, jeśli takie objawy wystąpią.

Odstwienie opioidów

U pacjentów przyjmujących bromek metylonaltreksonu występowały objawy zbieżne z obserwowanymi po odstawieniu opioidów, w tym nadmierna potliwość, dreszcze, wymioty, ból brzucha, kołatanie serca i wysypki. Pacjenci ze zwiększoną przepuszczalnością bariery krew - mózg mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia objawów odstwienia opioidów i (lub) zmniejszenia analgezji. W przypadku przepisywania bromku metylonaltreksonu tym pacjentom należy wziąć to pod uwagę.

Zawartość sodu

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę co oznacza, że jest zasadniczo bezsodowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bromek metylonaltreksonu nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 (ang. CYP). Bromek metylonaltreksonu jest w stopniu minimalnym metabolizowany przez izoenzymy CYP. Badania metabolizmu *in vitro* sugerują, że metylonaltreksonu bromek nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4, natomiast jest on słabym inhibitorem metabolizmu modelowego substratu CYP2D6. W badaniach klinicznych interakcji z innymi lekami na zdrowych, dorosłych osobach płci męskiej, dawka

podskórna 0,3 mg/kg bromku metylonaltreksonu nie wpływała w sposób znaczący na metabolizm deksztrometorfanu, substratu CYP2D6.

Potencjalne wzajemne oddziaływanie leków na siebie, zależne od organicznego kationowego transportera OCT, pomiędzy bromkiem metylonaltreksonu i inhibitorem OCT zbadano u 18 zdrowych osób, porównując profil farmakokinetyczny pojedynczej dawki bromku metylonaltreksonu przed i po podaniu wielokrotnych dawek 400 mg cymetydyny. Klirens nerkowy bromku metylonaltreksonu zmniejszał się po podaniu wielokrotnych dawek cymetydyny (z 31 l/godz. do 18 l/godz.). Jednakże skutkowało to niewielkim zmniejszeniem całkowitego klirensu (z 107 l/godz. do 95 l/godz.). Nie obserwowano również znaczących zmian ani w AUC bromku metylonaltreksonu, ani w C_{max} przed i po podaniu wielokrotnych dawek cymetydyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania bromku metylonaltreksonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, przy zastosowaniu dużych dawek, wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie wolno stosować bromku metylonaltreksonu w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromek metylonaltreksonu przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie bromku metylonaltreksonu do mleka. Decyzja dotycząca kontynuowania/przerwania karmienia piersią czy też kontynuowania/przerwania leczenia bromkiem metylonaltreksonu powinna być podjęta, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia bromkiem metylonaltreksonu dla kobiety.

Płodność

Podskórne zastrzyki Relistoru w dawce 150 mg/kg/dzień zmniejszyły płodność u szczurów. Dawki do 25 mg/kg/dobe (18-krotność ekspozycji [w dawce AUC] u ludzi przy dawce podskórnej 0,3 mg/kg) nie miało wpływu na płodność lub ogólną sprawność reprodukcyjną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bromek metylonaltreksonu ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu w trakcie wszystkich faz badań kontrolowanych placebo były bóle brzucha, nudności, biegunka i wzdęcia. Ogólnie reakcje były łagodne lub umiarkowane.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane jako: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o

określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: zawroty głowy

Częste: objawy podobne do objawów abstynencyjnych po odstawieniu opioidów (takie jak: dreszcze, drżenia, wyciek z nosa, piloerekcja (gęsia skórka), wypięki, kołatanie serca, nadmierna potliwość, wymioty, ból brzucha)

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: perforacja układu pokarmowego (patrz punkt 4.4)

Częste: wymioty

Bardzo częste: ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zaburzenia w miejscu wstrzyknięcia (np. klucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu na zdrowych ochotnikach stwierdzono hipotonię ortostatyczną związaną z dawką 0,64 mg/kg w bolusie dożylnym.

W przypadku przedawkowania objawy przedmiotowe i podmiotowe hipotonii ortostatycznej powinny być monitorowane i zgłoszone lekarzowi. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeczyszczające. Antagoniści opioidowych receptorów obwodowych, kod ATC: A06AH01

Mechanizm działania

Bromek metylonaltreksonu jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora mi. Badania *in vitro* wykazały, że metylonaltrekson jest antagonistą opioidowego receptora mi (stała inhibicji $[K_i] = 28 \text{ nM}$) z 8-krotnie mniejszym potencjałem dla opioidowego receptora kappa ($K_i = 230 \text{ nM}$) i znacznie mniejszym powinowactwem do opioidowego receptora delta.

Zdolność bromku metylonaltreksonu jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie bromku metylonaltreksonu jako obwodowego antagonisty opioidowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólowe opioidów na ośrodkowy układ nerwowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym zostały wykazane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo badaniu (Badanie 3356). W tym badaniu mediana wieku wynosiła 49 lat (zakres 23-83); z czego 60 % stanowiły kobiety. W pierwotnym rozpoznaniu u większości pacjentów stwierdzono ból pleców.

W badaniu 3356 porównywano 4-tygodniowe schematy leczenia bromkiem metylonaltreksonu w dawce 12 mg podawanej raz na dobę oraz bromkiem metylonaltreksonu w dawce 12 mg co dwa dni z placebo. Po podwójnie zaślepionym okresie 4 tygodni następował 8-tygodniowy okres badania otwartego, w którym bromek metylonaltreksonu był stosowany wedle potrzeby, lecz nie częściej niż raz na dobę. W fazie podwójnie zaślepionej leczonych było łącznie 460 pacjentów (bromek metylonaltreksonu 12 mg raz dziennie, n=150, bromek metylonaltreksonu 12 mg co dwa dni, n=148, placebo, n=162). U pacjentów w wywiadzie stwierdzono przewlekły ból nienowotworowy; pacjenci ci zażywali również opioidy w stałej dawce co najmniej 50 mg odpowiednika morfiny raz na dobę. U pacjentów występowało zaparcie wywołane stosowaniem opioidów (<3 wypróżnienia bez stosowania leków doraźnych przez tydzień w trakcie okresu przesiewowego).

Od pacjentów wymagano przerwania poprzedniego leczenia środkami przeczyszczającymi.

Pierwszym równorzędnym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych (RFBM – rescue free bowel movement) w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki, a drugim procent czynnych zastrzyków skutkujących jakimkolwiek RFBM w ciągu 4 godzin w fazie podwójnie zaślepionej. RFBM zdefiniowano jako wypróżnienie, które nastąpiło bez potrzeby stosowania środków przeczyszczających w ciągu minionych 24 godzin.

Odsetek pacjentów z RFBM w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki wynosił 34,2 % w połączonych grupach otrzymujących bromek metylonaltreksonu wobec 9,9 % w grupie placebo ($p<0,001$). Średni procent bromku metylonaltreksonu skutkującego RFBM w ciągu 4 godzin wynosił odpowiednio 28,9 % i 30,2 % dla grupy otrzymującej jedną dawkę na dobę i jedną dawkę co dwa dni, w porównaniu do odpowiednio 9,4 % i 9,3 % dla równoległych grup otrzymujących placebo ($p<0,001$).

Główny drugorzędowy punkt końcowy skorygowanej średniej zmiany od stanu wyjściowego dla tygodniowych RFBM wynosił 3,1 w grupie otrzymującej bromek metylonaltreksonu w dawce 12 mg raz na dobę, 2,1 w grupie otrzymującej bromek metylonaltreksonu w dawce 12 mg co dwa dni oraz 1,5 w grupie otrzymującej placebo w trakcie 4-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej. Różnica 1,6 RFBM na tydzień pomiędzy grupą otrzymującą 12 mg bromku metylonaltreksonu raz na dobę a grupą placebo jest istotna statystycznie ($p<0,001$) oraz klinicznie.

W ramach kolejnego drugorzędowego punktu końcowego oceniano odsetek pacjentów z ≥ 3 RFBM na tydzień w trakcie 4-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej. Efekt taki został osiągnięty u 59 % pacjentów w grupie otrzymującej 12 mg metylonaltreksonu raz na dobę ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), u 61% pacjentów otrzymujących lek co dwa dni ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), oraz u 38% pacjentów leczonych placebo. W ramach analizy uzupełniającej oceniano odsetek pacjentów, u których dochodziło do ≥ 3 całkowitych RFBM na tydzień oraz wzrost wynoszący ≥ 1 całkowitego RFBM na tydzień w trakcie przynajmniej 3 lub 4 tygodni leczenia. Rezultat taki osiągnięto u 28,7 % pacjentów w grupie otrzymującej 12 mg metylonaltreksonu raz na dobę ($p<0,001$ w porównaniu z placebo), u 14,9 % pacjentów otrzymujących lek co dwa dni ($p=0,012$ w porównaniu z placebo), oraz u 6,2 % pacjentów leczonych placebo.

Badanie nie wykazało różnicującego efektu płci na bezpieczeństwo lub skuteczność. Wpływ na rasy nie mógł być zanalizowany, ponieważ populacja badana była w przeważającej części rasy białej (90 %). Średnia dobową dawkę opioidów nie zmieniła się w sposób istotny od stanu wyjściowego u pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu ani u pacjentów leczonych placebo.

U pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu i placebo nie zaszły również klinicznie istotne zmiany w wyjściowych wynikach w skali bólu.

Stosowanie bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć spowodowanych opioidami w okresie dłuższym niż 48 tygodni nie było przedmiotem badań klinicznych.

Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne wykazano w dwóch badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo. W tych badaniach mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres 21-100); 51 % stanowiły kobiety. W obu badaniach, pacjenci mieli rozpoznaną zaawansowaną chorobę terminalną i ograniczony przewidywany czas życia, w większości z rozpoznaniem pierwotnym nieuleczalnego nowotworu; inne rozpoznania pierwotne obejmowały krańcowe POChP/rozedmę płuc, chorobę naczyniowo-sercową/niewydolność serca, chorobę Alzheimer'a/demencję, HIV/AIDS lub inne zaawansowane choroby. Przed badaniem przesiewowym pacjenci mieli zaparcia wywołane opioidami, definiowane jako mniej niż 3 wypróżnienia w poprzedzającym tygodniu lub brak wypróżnienia przez >2 dni.

W podwójnie zaślepionym badaniu 301 porównano pojedynczą, podskórną dawkę bromku metylonaltreksonu 0,15 mg/kg lub 0,3 mg/kg z placebo. Po tym okresie podwójnie zaślepionej próby następował 4-tygodniowy okres badania otwartego, w którym metylonaltreksonu bromek mógł być stosowany w razie potrzeby, nie częściej niż 1 dawka w ciągu 24 godzin. W czasie obydwu faz badania zachowano u pacjentów dotychczasowy schemat przyjmowania przez nich zwykle stosowanych leków przeczyszczających. W podwójnie zaślepionej fazie badania leczono w sumie 154 pacjentów (metylonaltreksonu bromek 0,15 mg/kg, n=47, metylonaltreksonu bromek 0,3 mg/kg, n=55, placebo, n=52). Głównym punktem końcowym podwójnie-zaślepionej części badania produktu leczniczego był odsetek pacjentów z wypróżnieniem w ciągu 4 godzin bez stosowania interwencyjnych leków przeczyszczających. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli znamienne większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin od podania podwójnie zaślepionej dawki (62 % dla 0,15 mg/kg i 58 % dla 0,3 mg/kg) niż pacjenci otrzymujący placebo (14 %); $p < 0,0001$ dla każdej dawki w porównaniu z placebo.

W badaniu 302 porównano podwójnie zaślepioną, podskórną dawkę bromku metylonaltreksonu podawaną co drugi dzień przez dwa tygodnie w porównaniu z placebo. Podczas pierwszego tygodnia (dni 1, 3, 5, 7) pacjenci otrzymywali 0,15 mg/kg bromku metylonaltreksonu lub placebo. W drugim tygodniu, dawka leku którą otrzymywał pacjent mogła być zwiększona do 0,30 mg/kg, o ile pacjent miał 2 lub mniej wypróżnień, bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego do 8. dnia. Dokonano analizy danych 133 pacjentów (62 metylonaltreksonu bromek, 71 placebo). W badaniu były dwa główne punkty końcowe: procent pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego w ciągu 4 godzin po pierwszej dawce produktu leczniczego i procent pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania interwencyjnego leku przeczyszczającego w ciągu 4 godzin po co najmniej dwóch pierwszych z czterech dawek produktu leczniczego. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin po pierwszej dawce (48 %) w porównaniu z placebo (16 %); $p < 0,0001$. Pacjenci leczeni bromkiem metylonaltreksonu mieli także znamienne większą częstość wypróżnień w ciągu 4 godzin po co najmniej dwóch pierwszych z 4 dawek (52 %) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (9 %); $p < 0,0001$. Konsystencja kału nie poprawiła się znacząco u pacjentów, którzy mieli miękki kał na początku.

W obydwu badaniach brak było dowodów sugerujących różny wpływ wieku lub płci na bezpieczeństwo i skuteczność. Nie przeprowadzono oceny wpływu rasy, ponieważ uczestnicy badania byli głównie rasy kaukaskiej (88 %).

Trwałość odpowiedzi wykazano w badaniu 302, w którym odpowiedź w postaci częstości wypróżnień była stała od dawki 1 do dawki 7 w ciągu 2-tygodniowego okresu w fazie podwójnie zaślepionej.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku metylonaltreksonu wykazano również w trakcie leczenia w otwartej fazie, gdzie podawano metylonaltreksonu bromek od doby 2. do tygodnia 4. w badaniu 301, oraz w dwóch otwartych kontynuacjach badań (301EXT i 302EXT), w których metylonaltreksonu bromek podawano w razie potrzeby przez okres do 4 miesięcy (tylko 8 pacjentów brało udział w badaniu na tym etapie). Odpowiednio w badaniach 301, 301EXT i 302EXT prowadzonych metodą otwartej próby przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 136, 21 i 82 pacjentów. Produkt Relistor był podawany co 3,2 dnia (średni odstęp czasu stosowany między 1. a 39. dniem terapii).

Wskaźnik odpowiedzi w postaci wypróżnień utrzymywał się w czasie przedłużenia badania u tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

W badaniach tych nie stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy podstawową dawką opioidu i odpowiedzią w postaci wypróżnienia u pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu. Dodatkowo mediana dobowej dawki opioidu nie różniła się znamienne od dawki podstawowej zarówno w grupie pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu, jak i w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w punktacji odczucia bólu od linii wyjściowej zarówno u pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu, jak i placebo.

Wpływ na repolaryzację serca

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu EKG z grupą równoległą, po pojedynczych podskórnych dawkach bromku metylonaltreksonu (0,15, 0,30 i 0,50 mg/kg) u 207 zdrowych ochotników, nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT/QTc, ani żadnych innych dowodów na wpływ na wtórne parametry EKG czy też morfologię fali zapisu w porównaniu z placebo i dodatniej grupy kontrolnej (podawano doustnie 400 mg moksycykliny).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bromek metylonaltreksonu wchłania się szybko i osiąga stężenie maksymalne (C_{max}) po około 0,5 godziny od podania podskórnego. C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi – w czasie (AUC) zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki z 0,15 mg/kg do 0,5 mg/kg w sposób proporcjonalny do dawki. Całkowita biodostępność dawki 0,30 mg/kg podanej podskórnie w stosunku do dawki 0,30 mg/kg podanej dożylnie wynosi 82 %.

Dystrybucja

Bromek metylonaltreksonu ulega rozmieszczeniu w tkankach w stopniu umiarkowanym. Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosi około 1,1 l/kg. Bromek metylonaltreksonu w sposób minimalny wiąże się z białkami osocza ludzkiego (11,0 % do 15,3 %), co określono w równowadze dializy.

Metabolizm

Opierając się na ilości metabolitów bromku metylonaltreksonu w wydalinach można stwierdzić, że u ludzi metylonaltreksonu bromek metabolizowany jest w niewielkim stopniu. Podstawowym szlakiem metabolicznym wydaje się być przekształcenie do izomerów metylo-6-natreksolu i siarczanu metylonaltreksonu. Każdy z izomerów metylo-6-natreksolu wykazywał nieco mniejszą aktywność antagonistyczną niż substancja wyjściowa i miał niską ekspozycję w osoczu około 8 % zależnych od leku składników. Siarczan metylonaltreksonu jest nieaktywnym metabolitem i jest obecny w osoczu na poziomie około 25 % zależnych od leku składników. N-demetylacja bromku metylonaltreksonu do naltreksonu nie jest znacząca, odpowiada 0,06 % podanej dawki.

Wydalenie

Bromek metylonalteksonu wydalany jest głównie jako niezmieniona substancja czynna. Około połowy dawki wydalane jest z moczem, a nieco mniej z kałem. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi około 8 godzin.

Szczególne populacje

Niewydolność wątroby

Wpływ łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby na ogólnoustrojowe narażenie na metylonaltekson był badany u 8 osobników w każdej grupie z niewydolnością wątroby A i B wg Childa-Pugh, i porównany ze zdrowymi osobnikami. Wyniki wskazały brak istotnego wpływu zaburzenia czynności wątroby na AUC i C_{max} bromku metylonalteksonu. Nie badano wpływu ciężkiego zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę bromku metylonalteksonu.

Niewydolność nerek

W badaniu na ochotnikach z różnorodnym stopniem zaburzenia czynności nerek, otrzymujących pojedynczą dawkę 0,30 mg/kg bromku metylonalteksonu, zaburzenie czynności nerek miało znaczący wpływ na wydalanie metylonalteksonu bromku. Klirens bromku metylonalteksonu zmniejszał się wraz z wzrostem stopnia zaburzenia czynności nerek. Ciężka niewydolność nerek zmniejszała klirens bromku metylonalteksonu 8- do 9 razy, jednakże skutkowało to tylko 2-krotnym zwiększeniem całkowitej ekspozycji bromku metylonalteksonu (AUC). C_{max} nie zmieniało się w sposób znamieny. Nie przeprowadzono badań u chorych z krańcową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań w populacji dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu porównującym profil farmakokinetyczny pojedynczej i wielokrotnej dawki dożylniej bromku metylonalteksonu na poziomie 24 mg u zdrowych, młodych osobników (wiek 18 do 45 lat, n=10) oraz osób w wieku podeszłym (65 lat i więcej, n=10) stwierdzono niewielki wpływ wieku na ekspozycję metylonalteksonu bromku. Średnie C_{max} w stanie równowagi i AUC dla osób w wieku podeszłym wynosiły 545 ng/ml i 412 ng x godz./ml, odpowiednio około 8,1 % i 20 % więcej niż dla osobników młodych. Dlatego też nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku.

Płeć

Nie zaobserwowano znamienych różnic w zależności od płci.

Masa ciała

Analiza zbiorcza danych farmakokinetycznych dla zdrowych osobników wskazuje, że ekspozycja zależna od dawki bromku metylonalteksonu w mg/kg zwiększa się w miarę zwiększania masy ciała. Średnia ekspozycja bromku metylonalteksonu dla dawki 0,15 mg/kg w zakresie masy ciała od 38 do 114 kg wynosiła 179 (zakres = 139-240) ng x godz./ml. Taki poziom ekspozycji dla dawki 0,15 mg/kg może być uzyskany poprzez dostosowanie dawki w oparciu o masę ciała przy podawaniu dawki 8 mg dla masy ciała od 38 do mniej niż 62 kg oraz dawki 12 mg dla masy ciała od 62 do 114 kg, co daje średnią ekspozycję na poziomie 187 (zakres=148-220) ng x godz./ml. Dodatkowo analiza wykazała, że dawka 8 mg dla masy ciała od 38 do mniej niż 62 kg oraz dawka 12 mg dla masy ciała 62 do 114 kg odpowiada średniej dawce 0,16 (zakres= 0,21-0,13) mg/kg i dawce 0,16 (zakres = 0,19-0,11) mg/kg, w oparciu o rozkład masy ciała wśród chorych biorących udział w badaniach 301 i 302.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych u psów obserwowano wpływ na mięsień sercowy (wydłużenie potencjału czynnościowego włókien Purkiniego lub wydłużenie odcinka QT). Mechanizm działania jest nieznan, jednakże wydaje się, że kanał potasowy w ludzkim mięśniu sercowym (ang. hERG) nie jest zaangażowany.

Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150 mg/kg/dobę zmniejszały płodność u szczurów. Dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie wpływały na płodność i ogólną zdolność rozrodczą.

Nie wykryto dowodów na teratogenność u szczurów i królików. Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150/100 mg/kg/dobę u szczurów skutkowały zmniejszeniem masy ciała potomstwa; dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie miały wpływu na ciążę, poród czy też przeżycie potomstwa i jego rozwój.

Bromek metylonaltreksonu przenika do mleka szczurów w okresie laktacji.

Badania zostały przeprowadzone na młodych szczurach i psach. Po wstrzyknięciu dożylnym bromku metylonaltreksonu okazało się, że młode szczury są bardziej wrażliwe w porównaniu do dorosłych szczurów na toksyczność metylonaltreksonu. U młodych szczurów, którym podawano dożylnie metylonaltreksonu bromek przez 13 tygodni, kliniczne objawy niepożądane (drgawki i utrudnione oddychanie) wystąpiły po dawce (≥ 3 mg/kg/dobę) i ekspozycji (5,4 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) mniejszej niż ta, która wywołała podobną toksyczność u dorosłych szczurów (20 mg/kg/dobę). U młodych szczurów po dawce 1 mg/kg/dobę lub u dorosłych szczurów po dawce 5 mg/kg/dobę (odpowiednio 1,6 i 7,8 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) nie wystąpiły objawy niepożądane.

Po dożylnym podawaniu bromku metylonaltreksonu przez 13 tygodni zaobserwowano podobną toksyczność metylonaltreksonu u młodych i dorosłych psów. U dorosłych i młodych psów, którym podawano metylonaltreksonu bromek w dawce 20 mg/kg/dobę zaobserwowano kliniczne objawy wskazujące na szkodliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i wydłużenie odcinka QT. Zarówno u młodych jak i dorosłych psów po dawce 5 mg/kg/dobę (44 razy większej niż ekspozycja {AUC} u dorosłych ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,15 mg/kg) nie wystąpiły objawy niepożądane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wapnia edetynian
Glicyny chlorowodorek
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (dostosowanie pH)
Sodu wodorotlenek (dostosowanie pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.

Przezroczysta ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, plastikowym tłokiem i osłonką na igłę ze sztywnego polipropylenu.

Wielkości opakowań: 4, 7, 8 i 10 ampułkostrzykawk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 lipca 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

- Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONOWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FIOLKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.
Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 fiolka zawierająca 0,6 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:
EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/001

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FIOLKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.
Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

2 fiolki zawierające po 0,6 ml
2 sterylne strzykawki 1 ml z cofającą się igłą do wstrzykiwań
4 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/002

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FIOLKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.
Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

7 fiolk zawierających po 0,6 ml
7 sterylnych strzykawk 1 ml z cofającą się igłą do wstrzykiwań
14 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/003

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulkostrzykawka 0,4 ml zawiera 8 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 ampulkostrzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/004

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 8 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulkostrzykawka 0,4 ml zawiera 8 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

7 ampulkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/005

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 8 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulkostrzykawka 0,4 ml zawiera 8 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

8 ampulkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/006

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 8 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulkostrzykawka 0,4 ml zawiera 8 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

10 ampulkostrzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/007

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 8 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulkostrzykawka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 ampulkostrzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/008

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulkostrzykawka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

7 ampulkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/009

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulkostrzykawka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

8 ampulkostrzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/010

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulkostrzykawka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH), sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

10 ampulkostrzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

EXP = Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/011

13. NUMER SERII

Lot:
Lot = Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA TACCE (AMPULKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bausch Health Ireland Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Podanie podskórne

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

0,6 ml (12 mg) metylonaltreksonu bromku

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Relistor 8 mg do wstrzykiwań
Bromek metylonaltreksonu
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA TACCE (AMPULKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 8 mg do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Bromek metylonaltreksonu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bausch Health Ireland Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Podanie podskórne

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

0,4 ml (8 mg) metylonaltreksonu bromku

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Relistor 12 mg do wstrzykiwań
Bromek metylonaltreksonu
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE POŚREDNIE (FIOLKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Bromek metylonaltreksonu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bausch Health Ireland Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po użyciu igła cofa się do wnętrza strzykawki

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Bromek metylonaltreksonu
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,6 ml (12 mg) metylonaltreksonu bromku

6. INNE

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań Bromek metylonaltreksonu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Relistor i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Relistor
3. Jak stosować lek Relistor
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Relistor
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Relistor i w jakim celu się go stosuje

Relistor zawiera substancję czynną zwaną bromkiem metylonaltreksonu, która działa przez blokowanie działań niepożądanych opioidowych leków przeciwbólowych działających na jelita.

Lek ten stosowany jest w leczeniu zaparć, wywołanych lekami nazywanymi opioidami (na przykład morfina lub kodeina). Stosuje się go u pacjentów, gdy inne leki stosowane w zaparciach, zwane lekami przeczyszczającymi, nie zadziałały wystarczająco skutecznie. Opioidy są przepisywane przez lekarza prowadzącego. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, czy powinien odstawić zazwyczaj stosowany lek przeciw zaparciom, czy też przyjmować go nadal, kiedy zacznie zażywać lek Relistor.

Lek ten stosowany jest tylko u osób dorosłych (w wieku 18 lat i więcej).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Relistor

Kiedy nie stosować leku Relistor

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną (metylonaltreksonu bromek) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent lub lekarz prowadzący wie, że występowała lub występuje niedrożność jelit lub pacjent wymaga z tego powodu natychmiastowej interwencji chirurgicznej (stan zdiagnozowany przez lekarza).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Relistor należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie objawy w obrębie brzucha, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy otworu powstającego w ścianie jelita (perforacji jelit). Patrz punkt 4.
- Jeśli pacjent ma chorobę Crohna lub wrzody żołądka i dwunastnicy.
- Jeśli pacjent czuje się chory, ma wymioty, dreszcze, poci się, ma ból brzucha i (lub) odczuwa szybkie bicie serca zaraz po przyjęciu leku Relistor, należy omówić to z lekarzem.
- Jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby lub nerek.

- Jeśli u pacjenta występuje ciężka lub utrzymująca się biegunka (częste oddawanie wodnistych stolców) należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Ważne jest, aby pacjent miał możliwość szybkiego skorzystania z toalety, jeśli to konieczne przy pomocy osób trzecich, ponieważ wypróżnienie może nastąpić w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia leku.
- Należy powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta występują utrzymujące się bóle brzucha, nudności (mdłości) lub wymioty, które pojawiły się po raz pierwszy lub ulegają nasileniu.
- Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent miał kolostomię, rurkę wprowadzoną do brzucha (cewnik otrzewnowy), lub ma chorobę uchyłkową lub kamienie kałowe, ponieważ w takich okolicznościach lek należy stosować ze szczególną ostrożnością.
- Jeśli pacjent otrzymuje leczenie wspomagające w przypadku zaawansowanej choroby, lek ten będzie stosowany wyłącznie przez ograniczony okres czasu, zazwyczaj nie dłuższy niż 4 miesiące.
- Nie należy stosować tego leku w leczeniu pacjentów z zaparciami niezwiązanymi ze stosowaniem opioidów. Należy powiadomić lekarza, jeżeli u pacjenta zaparcia występowały przed zastosowaniem opioidów (stosowanych przeciwbólowo).

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom i młodzieży poniżej 18 roku życia, z uwagi na potencjalne zagrożenia i korzyści, które nie są jeszcze znane.

Relistor a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz może zezwolić pacjentowi na przyjmowanie innych leków łącznie z tymi, które są stosowane w leczeniu zaparcia.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ bromku metylonaltreksonu na kobietę w ciąży nie jest znany, lekarz podejmie decyzję czy pacjentka w ciąży może stosować Relistor.

Kobiety stosujące ten lek nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy bromek metylonaltreksonu przenika do mleka matki.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zawroty głowy są działaniem niepożądanym tego leku. Może mieć to wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Relistor

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

3. Jak stosować lek Relistor

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla pacjentów z długotrwałym bólem (z wyjątkiem pacjentów objętych leczeniem wspomagającym w zaawansowanej chorobie) wynosi 12 mg bromku metylonaltreksonu (0,6 ml roztworu) podawanego w zastrzyku podskórnym, według potrzeby, co najmniej 4 razy na tydzień, nie więcej niż jednej dawki na dobę (do 7 razy na tydzień).

Zalecana dawka dla pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające w związku z zaawansowaną chorobą wynosi 8 mg bromku metylonaltreksonu (0,4 ml roztworu) dla pacjentów ważących 38-61 kg lub 12 mg (0,6 ml roztworu) dla pacjentów ważących 62-114 kg. Dawka podawana jest co 48 godzin (co dwa dni), jako wstrzyknięcie podskórne.

Dawkę określi lekarz.

Lek podawany jest jako wstrzyknięcie pod skórę (zastrzyk podskórny) w (1) górną część nóg (uda), (2) brzuch, (3) górną część ramienia (jeśli nie robi się zastrzyku samemu). (Patrz: INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU RELISTOR na końcu ulotki).

Większość pacjentów, którzy zareagowali na lek Relistor, ma wypróżnienie w ciągu kilku minut do kilku godzin od zastrzyku; dlatego też zalecane jest, aby w pobliżu była toaleta lub basen dla pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Relistor

W przypadku przyjęcia leku w większej ilości niż zalecona (albo poprzez wstrzyknięcie zbyt dużej ilości za jednym razem lub poprzez wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia w ciągu 24 godzin), przy wstawaniu do pozycji stojącej mogą wystąpić zawroty głowy, zatem należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie zewnętrzne opakowanie leku nawet, jeśli jest puste.

Pominięcie zastosowania leku Relistor

W przypadku, gdy pacjent zapomniał zastosować dawkę leku należy, tak szybko jak jest to możliwe, skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Relistor

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku, gdy pacjent przerwie stosowanie leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów stosujących Relistor odnotowano przypadki otworu powstającego w ścianie jelita (perforacji układu pokarmowego). Na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić jak często się tak dzieje. Jeśli u pacjenta wystąpi ból brzucha, który jest ciężki albo się utrzymuje, należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Poniższe działania niepożądane są bardzo częste i mogą wystąpić u 1 na 10 osób. Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, które mają charakter ciężki bądź utrzymują się, należy skontaktować się z lekarzem:

- bóle brzucha
- nudności (mdłości)
- biegunka (częste oddawanie wodnistych stolców)
- wzdęcie (nadmierne gazy)

Innymi częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić u mniej niż u 1 na 10 pacjentów, są:

- zawroty głowy

- objawy podobne do objawów abstynencyjnych po odstawieniu opioidów (którekolwiek z następujących: uczucie zimna, dreszcze, ciekący nos, pocenie się, tzw. gęsia skórka, rumieńce, szybkie bicie serca)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. klucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk)
- wymioty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Relistor

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i fiolce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek ten można stosować tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego i nie zawiera kłaczków ani cząstek stałych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Relistor

- Substancją czynną leku jest metylonaltreksonu bromek. Każda fiolka 0,6 ml zawiera 12 mg bromku metylonaltreksonu. Jeden ml roztworu zawiera 20 mg bromku metylonaltreksonu.
- Ponadto lek zawiera sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, wodę do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH) i sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

Jak wygląda lek Relistor i co zawiera opakowanie

Lek Relistor jest roztworem do wstrzykiwań. Jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego, nie zawiera kłaczków lub cząsteczek stałych.

Każda fiolka zawiera 0,6 ml roztworu.

W opakowaniach zawierających więcej niż jedną fiolkę znajdują się wewnętrzne opakowania kartonowe zawierające: jedną fiolkę, jedną strzykawkę do wstrzykiwań 1 ml z cofającą się igłą i dwa gaziki nasączone alkoholem.

Dostępne są następujące opakowania:

Pojedyncza fiolka

Opakowanie zawierające 2 fiołki, 2 strzykawki do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 4 gaziki nasączone alkoholem (2 kartony wewnętrzne).

Opakowanie zawierające 7 fiołek, 7 strzykawek do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 14 gazików nasączonych alkoholem (7 kartonów wewnętrznych).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

PYTANIA KONTROLNE DLA PACJENTA

Ten tekst zawiera ważne pytania, na które należy odpowiedzieć przed zastosowaniem leku Relistor oraz w trakcie leczenia lekiem Relistor.

Jeżeli w czasie trwania leczenia lekiem odpowiedź na którekolwiek z następujących pytań brzmi NIE, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

1. Czy jest Pan/Pani leczony lekami z grupy opioidów (na przykład morfiną lub kodeiną)?
2. Czy od czasu ostatniego wypróżnienia minęło 48 godzin lub dłużej?
3. Czy wie Pan/Pani jak należy samodzielnie wstrzykiwać lek lub rozmawiał Pan/Pani o tym z lekarzem prowadzącym (lub pielęgniarką czy farmaceutą)?
4. Czy jest Pan/Pani w stanie samodzielnie dostać się do toalety lub czy ma Pan/Pani opiekuna, który może w tym pomóc?
5. Czy ma Pan/Pani numer telefonu do pielęgniarki środowiskowej lub ośrodka pomocy medycznej?

INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU RELISTOR

Rozdział ten podzielony jest na następujące podrozdziały:

Wprowadzenie

- Krok 1: Przygotowanie do zastrzyku
- Krok 2: Przygotowanie strzykawki do wstrzykiwań
- Krok 3: Wybranie i przygotowanie miejsca wkłucia
- Krok 4a: Wstrzyknięcie leku Relistor z opakowania zawierającego strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą
- Krok 4b: Wstrzyknięcie leku Relistor w przypadku użycia strzykawki i igły do wstrzykiwań
- Krok 5: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

Poniższe instrukcje wyjaśniają, jak wstrzyknąć lek Relistor. Należy je uważnie przeczytać i postępować zgodnie z nimi krok po kroku. Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę o technice samodzielnego podawania leku. Pacjent nie powinien próbować wykonywać wstrzyknięcia zanim nie upewni się, że rozumie, jak wykonać zastrzyk. Zastrzyk ten nie może być mieszany w tej samej strzykawce z jakimikolwiek innymi lekami.

Lek występuje w opakowaniu zawierającym wewnętrzny karton ze wszystkim, co niezbędne do wykonania zastrzyku lub zawierającym tylko pojedynczą fiolkę. W przypadku pojedynczej fiołki potrzebne będą gaziki nasączone alkoholem i strzykawka do wstrzykiwań.

Krok 1: Przygotowanie do zastrzyku

1. Wybrać płaską, czystą i stabilną powierzchnię roboczą, na której można umieścić zawartość opakowania leku Relistor. Należy zarezerwować sobie odpowiednią ilość czasu na wykonanie zastrzyku.
2. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.



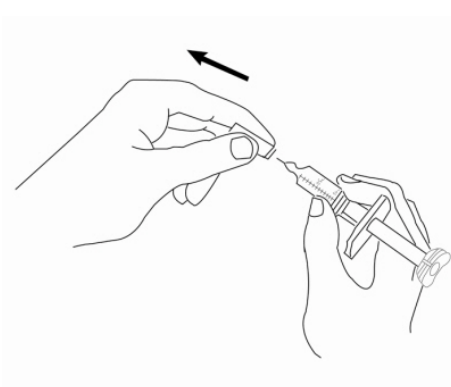
3. Przygotować rzeczy, które będą potrzebne do wykonania zastrzyku. Są to fiolka leku Relisor, 1 ml strzykawka (z lub bez cofającej się igły), 2 gaziki nasączone alkoholem oraz wacik lub gazik.
4. Upewnić się, że roztwór w fiołce jest przezroczysty i bezbarwny do bladożółtego, nie zawiera kłaczków ani cząsteczek. Jeśli roztwór nie jest przezroczysty a jego kolor nie jest bezbarwny do bladożółtego lub nie jest wolny od widocznych cząsteczek nie wolno go używać. Aby uzyskać pomoc, należy skontaktować się z farmaceutą, pielęgniarką lub lekarzem.

Krok 2: Przygotowanie strzykawki do wstrzykiwań

1. Zdjąć plastikowy kapturek ochronny z fiołki.



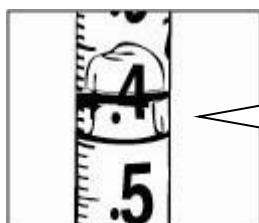
2. Przetrzeć gumowy korek fiolki gazikiem nasączonym alkoholem i postawić fiolkę na płaskiej powierzchni. Nie dotykać ponownie gumowego korka.
3. Wziąć przygotowaną strzykawkę. Trzymać cylinder strzykawki jedną ręką i pociągnąć osłonę igły prosto do przodu. Położyć osłonę igły na stole. **NIE DOTYKAĆ** igły ani nie dotykać igłą żadnej innej powierzchni.



Ostrożnie pociągnąć do tyłu tłok strzykawki albo do linii odpowiadającej 0,4 ml dla dawki 8 mg albo do linii 0,6 ml dla dawki 12 mg leku Relistor. Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta poinformuje, jaka dawka leku została przepisana i jak często należy ją stosować. Dla pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające w zaawansowanej chorobie, stosowane zazwyczaj dawki zostały podane w tabeli poniżej. Zwykle stosuje się jedną dawkę co 48 godzin (co dwa dni), podawaną we wstrzyknięciu podskórnym.

<u>Masa ciała w kg</u>	<u>Liczba ml w strzykawce (dawka)</u>
poniżej 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0,4 ml (8 mg)
62-114 kg	0,6 ml (12 mg)
powyżej 114 kg	0,15 mg/kg

Dla pacjentów z długotrwałym bólem (z wyjątkiem pacjentów objętych leczeniem wspomagającym w zaawansowanej chorobie), napelnić strzykawkę do kreski oznaczającej 0,6 ml dla dawki 12 mg Relistoru.



Ostrożnie odciągnij tłok do właściwego poziomu na strzykawce (np. 0,4 ml jeśli lekarz przepisał pacjentowi 8 mg)

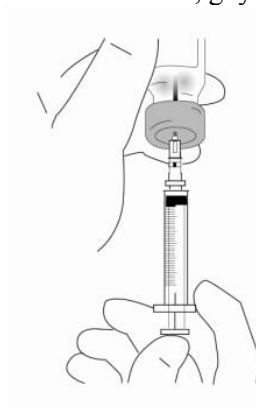
4. Wprowadzić igłę prostopadłe w środek korka fiolki. Nie wprowadzać igły pod kątem, ponieważ może się zgiąć lub złamać. Fiolkę stojącą na powierzchni roboczej należy przytrzymać drugą ręką, aby się nie ześlizgnęła. Przy przechodzeniu igły przez korek wyczuwalny będzie niewielki opór. Sprawdzić, czy koniec igły znajduje się w środku fiolki.



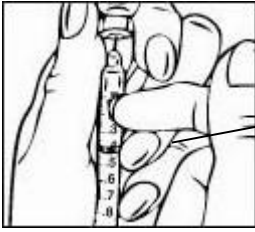
5. Aby usunąć powietrze ze strzykawki należy delikatnie przesunąć tłok do przodu tak, aby wstrzyknąć powietrze do fiolki.



6. Jeżeli stosuje się dołączoną strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą, **NIE NALEŻY PRZESUWAĆ TŁOKA DO KOŃCA**. W chwili poczucia oporu należy przestać dociskać tłok. Jeżeli tłok zostanie przesunięty do końca, słychać będzie dźwięk kliknięcia. Oznacza to, że mechanizm zabezpieczający został uruchomiony i igła zniknie w strzykawce. Jeżeli to nastąpi, produkt należy wyrzucić i rozpocząć całą procedurę od nowa, używając innej fiolki i strzykawki. Fiolkę wraz z igłą odwrócić do góry dnem. Trzymać strzykawkę na poziomie oczu tak, aby widzieć linie wskazujące dawkę i tak, aby przez cały czas koniec igły był zanurzony w roztworze. Powoli popchnąć tłok do linii wskazującej 0,4 ml lub 0,6 ml na strzykawce lub do dawki przepisanej przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę. Można zobaczyć trochę płynu i bąbelków w fiolce, gdy strzykawka jest już właściwie napełniona. Jest to normalne.

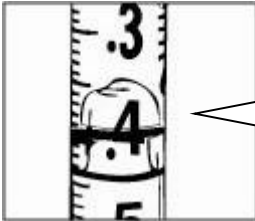


7. Z igłą nadal umieszczoną w odwróconej do góry dnem fiolce, sprawdzić czy są bąbelki powietrza w strzykawce. Delikatnie postukać w strzykawkę tak, aby bąbelki powietrza uniosły się do góry strzykawki. Należy upewnić się, czy fiolka i strzykawka są nadal połączone. Powoli popchnąć tłok do momentu aż wszystkie bąbelki powietrza zostaną usunięte. Jeśli roztwór zostanie przepchnięty z powrotem do fiolki, powoli pociągnąć tłok z powrotem tak, aby nabrać właściwą ilość roztworu do strzykawki. Ze względu na sposób wykonania strzykawki, małe pęcherzyki powietrza mogą być trudne do usunięcia. Nie należy się tym martwić, ponieważ nie ma to wpływu na ilość podanej dawki leku, ani nie powoduje zagrożenia dla zdrowia.



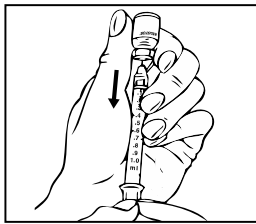
Lekko uderzyć skierowaną wylotem ku górze strzykawkę i nacisnąć tłok, żeby, usunąć bąbelki powietrza

8. Zawsze należy się upewnić, że w strzykawce znajduje się odpowiednia dawka leku. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.



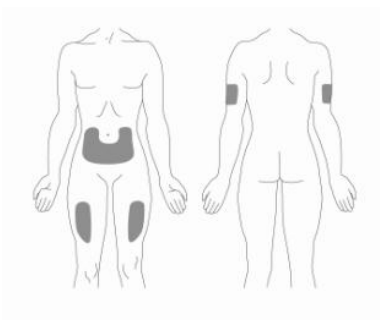
Należy upewnić się, że strzykawka zawiera odpowiednią dawkę (np. 0,4 ml jeśli lekarz przepisał pacjentowi 8 mg)

9. Wyciągnąć strzykawkę z igłą z fiolki. Zachować igłą połączoną ze strzykawką. Nie dotykać igły, ani nie dotkać niczego igłą. Po pobraniu leku do strzykawki, należy zużyć go w przeciągu 24 godzin, ponieważ Relistor ulega działaniu światła i może przestać działać właściwie, jeśli zostanie pozostawiony w strzykawce na dłużej niż 24 godziny.



Krok 3: Wybór i przygotowanie miejsca wkłucia

1. Trzema zalecanymi miejscami na ciele do wstrzykiwań leku Relistor są: (1) górna część nóg (uda), (2) brzuch, (3) górna część ramienia (jeśli nie robi się zastrzyku samemu).

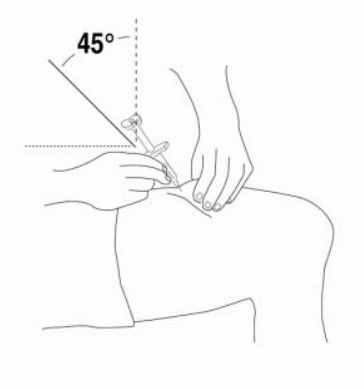


2. Zaleca się zmieniać miejsce wkłucia przy każdym wstrzyknięciu. Należy unikać powtarzania wstrzyknięć dokładnie w to samo miejsce używane poprzednio. Nie podawać zastrzyku w miejsca, gdzie skóra jest delikatna, zasiniona, czerwona lub twarda. Unikać miejsc z bliznami i rozstępami.
3. W celu przygotowania miejsca na skórze do wstrzyknięcia leku Relistor należy przetrzeć je gazikiem nasączonym alkoholem. **NIE DOTYKAĆ TEJ POWIERZCHNI PONOWNIE PRZED WYKONANIEM ZASTRZYKU.** Przed wstrzyknięciem należy poczekać aż powierzchnia skóry wyschnie.



Krok 4a: Wstrzyknięcie leku Relistor z opakowania zawierającego strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą

1. Trzymając napełnioną strzykawkę z igłą skierowaną do góry, sprawdzić ponownie, czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeśli są bąbelki, delikatnie postukać palcem w strzykawkę dopóki bąbelki powietrza nie uniosą się do góry strzykawki. Powoli popchnąć tłok do góry, aby wypchnąć bąbelki powietrza ze strzykawki.
2. Trzymać strzykawkę w jednej ręce jak ołówek. Drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczony obszar skóry i mocno przytrzymać.
3. Wbić całą igłę w skórę pod lekkim kątem (45 stopni) szybkim, krótkim ruchem.

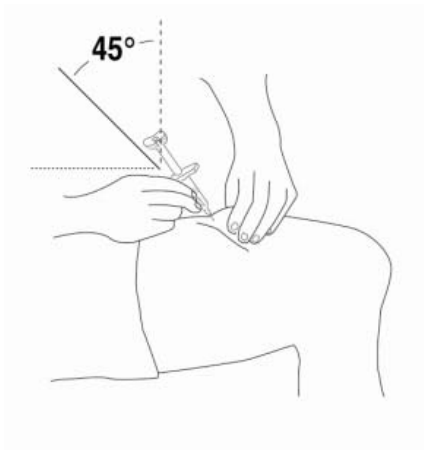


4. Po wkłuciu igły puścić skórę i powoli popchnąć tłok do końca, do chwili gdy strzykawka będzie pusta i będzie słychać dźwięk kliknięcia oznaczający wstrzyknięcie leku Relistor.
5. Usłyszenie odgłosu kliknięcia oznacza, że cała zawartość została wstrzyknięta. Igła automatycznie cofnie się i zakryje osłoną. Może wystąpić niewielkie krwawienie w miejscu wkłucia. Można ucisnąć miejsce wkłucia wacikiem lub gazikiem. Nie pocierać miejsca wkłucia. Jeśli jest to konieczne, można zabezpieczyć miejsce wkłucia plastrem.



Krok 4b: Wstrzyknięcie leku Relistor w przypadku użycia strzykawki i igły do wstrzykiwań

1. Trzymać napełnioną strzykawkę z igłą skierowaną do góry, sprawdzić ponownie, czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeśli są bąbelki, delikatnie postukać palcem w strzykawkę dopóki bąbelki powietrza nie uniosą się do góry strzykawki. Powoli popchnąć tłok do góry, aby wypchnąć bąbelki powietrza ze strzykawki.
2. Trzymać strzykawkę w jednej ręce jak ołówek. Drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczony obszar skóry i mocno przytrzymać.
3. Wbić całą igłę w skórę pod lekkim kątem (45 stopni) szybkim, krótkim ruchem.



4. Po wkłuciu igły puścić skórę i powoli popchnąć tłok do końca, aby wstrzyknąć lek Relistor.
5. Kiedy strzykawka będzie pusta, szybko wyciągnąć igłę ze skóry, uważając, aby zachować ten sam kąt co przy wprowadzaniu. Może wystąpić niewielkie krwawienie w miejscu wkłucia. Można ucisnąć miejsce wkłucia wacikiem lub gazikiem. Nie pocierać miejsca wkłucia. Jeśli jest to konieczne, można zabezpieczyć miejsce wkłucia plasterem.



Krok 5: Postępowanie z pozostałościami

Nie wolno NIGDY używać ponownie strzykawkę i igieł. NIGDY nie odkrywaj ponownie igły. Igły i strzykawki należy wyrzucać do pojemnika odpornego na przekłucia zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce Bromek metylonaltreksonu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Relistor i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Relistor
3. Jak stosować lek Relistor
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Relistor
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Relistor i w jakim celu się go stosuje

Relistor zawiera substancję czynną zwaną bromkiem metylonaltreksonu, który działa przez blokowanie działań niepożądanych opioidowych leków przeciwbólowych działających na żołądek i jelita.

Lek ten stosowany jest w leczeniu zaparć, wywołanych lekami nazywanymi opioidami (na przykład morfina lub kodeina). Stosuje się go u pacjentów, gdy inne leki stosowane w zaparciach, zwane lekami przeczyszczającymi, nie zadziałały wystarczająco skutecznie. Opioidy są przepisywane przez lekarza prowadzącego. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, czy powinien odstawić zazwyczaj stosowany lek przeciw zaparciom, czy też przyjmować go nadal, kiedy zacznie zażywać lek Relistor.

Lek ten stosowany jest tylko u osób dorosłych (w wieku 18 lat i więcej).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Relistor

Kiedy nie stosować leku Relistor

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną (metylonaltreksonu bromek) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent lub lekarz prowadzący wie, że występowała lub występuje niedrożność jelit lub pacjent wymaga z tego powodu natychmiastowej interwencji chirurgicznej (stan zdiagnozowany przez lekarza).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Relistor należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą,

- Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie objawy w obrębie brzucha, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy otworu powstającego w ścianie jelita (perforacji jelit). Patrz punkt 4.
- Jeśli pacjent ma chorobę Crohna lub wrzody żołądka i dwunastnicy.
- Jeśli pacjent czuje się chory, ma wymioty, dreszcze, poci się, ma ból brzucha i (lub) odczuwa szybkie bicie serca zaraz po przyjęciu leku Relistor, należy omówić to z lekarzem.

- Jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby lub nerek.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka lub utrzymująca się biegunka (częste oddawanie wodnistych stolców) należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Ważne jest, aby pacjent miał możliwość szybkiego skorzystania z toalety, jeśli to konieczne przy pomocy osób trzecich, ponieważ wypróżnienie może nastąpić w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia leku.
- Należy powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta występują utrzymujące się bóle brzucha, nudności (mdłości) lub wymioty, które pojawiły się po raz pierwszy lub ulegają nasileniu.
- Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent miał kolostomię, rurkę wprowadzoną do brzucha (cewnik otrzewnowy), lub ma chorobę uchyłkową lub kamienie kałowe, ponieważ w takich okolicznościach lek należy stosować ze szczególną ostrożnością.
- Jeśli pacjent otrzymuje leczenie wspomagające w przypadku zaawansowanej choroby, lek ten będzie stosowany wyłącznie przez ograniczony okres czasu, zazwyczaj nie dłuższy niż 4 miesiące.
- Nie należy stosować tego leku w leczeniu pacjentów z zaparciami niezwiązanymi ze stosowaniem opioidów. Należy powiadomić lekarza, jeżeli u pacjenta zaparcia występowały przed zastosowaniem opioidów (stosowanych przeciwbólowo).

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom i młodzieży poniżej 18 roku życia, z uwagi na potencjalne zagrożenia i korzyści, które nie są jeszcze znane.

Relistor a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz może zezwolić pacjentowi na przyjmowanie innych leków łącznie z tymi, które są stosowane w leczeniu zaparc.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ bromku metylonaltreksonu na kobiety w ciąży nie jest znany, lekarz podejmie decyzję czy pacjentka w ciąży może stosować Relistor.

Kobiety stosujące ten lek nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy bromek metylonaltreksonu przenika do mleka matki.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zawroty głowy są działaniem niepożądanym tego leku. Może mieć to wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Relistor

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

3. Jak stosować lek Relistor

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla pacjentów z długotrwałym bólem (z wyjątkiem pacjentów objętych leczeniem wspomagającym w zaawansowanej chorobie) wynosi 12 mg bromku metylonaltreksonu (0,6 ml roztworu) podawanego w zastrzyku podskórnym, według potrzeby, co najmniej 4 razy na tydzień, nie więcej niż jednej dawki na dobę (do 7 razy na tydzień).

Ampułkostrzykawka 8 mg będzie stosowana wyłącznie w leczeniu takich pacjentów w przypadku, kiedy konieczne będzie zmniejszenie dawki z uwagi na inne schorzenie.

Zalecana dawka dla pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające w związku z zaawansowaną chorobą wynosi 8 mg bromku metylonaltreksonu (0,4 ml roztworu) dla pacjentów ważących 38-61 kg lub 12 mg (0,6 ml roztworu) dla pacjentów ważących 62-114 kg. Dawka podawana jest co 48 godzin (co dwa dni), jako wstrzyknięcie podskórne.

Dawkę określi lekarz.

Jeżeli pacjent waży mniej niż 38 kg lub więcej niż 114 kg to należy stosować Relistor we fiolkach ponieważ używając ampułkostrzykawki nie można odmierzyć odpowiedniej dawki.

Lek podawany jest jako wstrzyknięcie pod skórę (zastrzyk podskórny) w (1) górną część nóg (uda), (2) brzuch, (3) górną część ramienia (jeśli nie robi się zastrzyku samemu). (Patrz: INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU RELISTOR na końcu ulotki).

Większość pacjentów, którzy zareagowali na lek Relistor, ma wypróżnienie w ciągu kilku minut do kilku godzin od zastrzyku; dlatego też zalecane jest, aby w pobliżu była toaleta lub basen dla pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Relistor

W przypadku przyjęcia leku Relistor w większej ilości niż zalecona (albo poprzez wstrzyknięcie zbyt dużej ilości za jednym razem lub poprzez wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia w ciągu 24 godzin), przy wstawaniu do pozycji stojącej mogą wystąpić zawroty głowy, zatem należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie zewnętrzne opakowanie leku nawet, jeśli jest puste.

Pominięcie zastosowania leku Relistor

W przypadku, gdy pacjent zapomniał zastosować dawkę leku należy, tak szybko jak jest to możliwe, skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Relistor

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku, gdy pacjent przerwie stosowanie leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów stosujących Relistor odnotowano przypadki otworu powstającego w ścianie jelita (perforacji układu pokarmowego). Na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić jak często się tak dzieje. Jeśli u pacjenta wystąpi ból brzucha, który jest ciężki albo się utrzymuje, należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Poniższe działania niepożądane są bardzo częste i mogą wystąpić u 1 na 10 osób. Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, które mają charakter ciężki bądź utrzymują się, należy skontaktować się z lekarzem:

- bóle brzucha
- nudności (mdłości)
- biegunka (częste oddawanie wodnistych stolców)

- wzdęcie (nadmierne gazy)

Innymi częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić u mniej niż u 1 na 10 pacjentów, ale mniej niż u jednego na dziesięciu pacjentów otrzymujących lek Relistor są:

- zawroty głowy
- objawy podobne do objawów abstynencyjnych po odstawieniu opioidów (którekolwiek z następujących: uczucie zimna, dreszcze, ciekący nos, pocenie się, tzw. gęsia skórka, rumieńce, szybkie bicie serca)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. klucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk)
- wymioty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Relistor

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku, tacce i etykiecie strzykawki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek ten można stosować tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego i nie zawiera kłaczków ani cząstek stałych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Relistor

- Substancją czynną leku jest metylonaltreksonu bromek. Każda strzykawka 0,4 ml zawiera 8 mg bromku metylonaltreksonu. Każda strzykawka 0,6 ml zawiera 12 mg bromku metylonaltreksonu. Jeden ml roztworu zawiera 20 mg bromku metylonaltreksonu.
- Ponadto lek zawiera sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, wodę do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie do pH) i sodu wodorotlenek (dostosowanie do pH).

Jak wygląda lek Relistor i co zawiera opakowanie

Lek Relistor jest roztworem do wstrzykiwań. Jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego, nie zawiera kłaczków lub cząsteczek stałych.

Dostępne są następujące opakowania:

Opakowania zawierające 4, 7, 8 lub 10 ampułkostrzykawek z osłonką igły.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

PYTANIA KONTROLNE DLA PACJENTA

Ten tekst zawiera ważne pytania, na które należy odpowiedzieć przed zastosowaniem leku Relistor oraz w trakcie leczenia lekiem Relistor.

Jeżeli w czasie trwania leczenia tym lekiem odpowiedź na którekolwiek z następujących pytań brzmi NIE, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

1. Czy jest Pan/Pani leczony lekami z grupy opioidów (na przykład morfiną lub kodeiną)?
2. Czy od czasu ostatniego wypróżnienia minęło 48 godzin lub dłużej?
3. Czy wie Pan/Pani jak należy samodzielnie wstrzykiwać lek lub rozmawiał Pan/Pani o tym z lekarzem prowadzącym (lub pielęgniarką czy farmaceutą)?
4. Czy jest Pan/Pani w stanie samodzielnie dostać się do toalety lub czy ma Pan/Pani opiekuna, który może w tym pomóc?
5. Czy ma Pan/Pani numer telefonu do pielęgniarki środowiskowej lub ośrodka pomocy medycznej?

INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU RELISTOR

Rozdział ten podzielony jest na następujące podrozdziały:

Wprowadzenie

Krok 1: Przygotowanie do zastrzyku

Krok 2: Wybór i przygotowanie miejsca wkłucia

Krok 3: Wstrzyknięcie leku Relistor w ampułkostrzykawce

Krok 4: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

Poniższe instrukcje wyjaśniają, jak przygotować i wstrzyknąć lek Relistor w ampułkostrzykawce. Należy je uważnie przeczytać i postępować zgodnie z nimi krok po kroku. Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę o technice samodzielnego podawania leku. Pacjent nie powinien próbować wykonywać wstrzyknięcia zanim nie upewni się, że rozumie, jak przygotować i wykonać zastrzyk.

Ważne informacje:

- **Nie należy używać leku Relistor w ampułkostrzykawce więcej niż jeden raz, nawet jeśli w strzykawce pozostał lek.**
- **Po użyciu należy bezpiecznie wyrzucić ampułkostrzykawkę leku Relistor (Krok 4).**
- **W celu uniknięcia ukłucia igłą nie należy odsłaniać zużytych igieł.**

Przygotować rzeczy, które będą potrzebne do wykonania zastrzyku.

1. Relistor w ampułkostrzykawce
2. Gaziki nasączone alkoholem
3. Wacik lub gazik
4. Plaster przyklepny

Krok 1: Przygotowanie do zastrzyku

1. Wybrać płaską, czystą i stabilną powierzchnię roboczą, na której można umieścić zawartość opakowania leku Relistor. Należy zarezerwować sobie odpowiednią ilość czasu na wykonanie zastrzyku.
2. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.



3. Obejrzeć ampułkostrzykawkę. Upewnić się, że dawka przepisana przez lekarza odpowiada dawce na etykiecie ampułkostrzykawki.

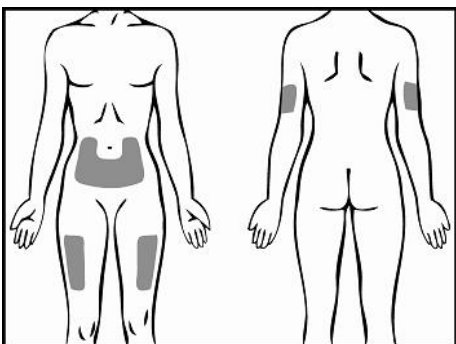


4. Upewnić się, że roztwór w ampułkostrzykawce jest przezroczysty i bezbarwny do białozółtego oraz nie zawiera żadnych cząstek stałych. Jeśli tak nie jest, to nie wolno go użyć. Należy skontaktować się z pielęgniarką, lekarzem lub farmaceutą.
5. Należy chwycić pewnym ruchem cylinder ampułkostrzykawki i wyciągnąć osłonkę igły. Nie dotykać igły ani nie dotykać niczego igłą.



Krok 2: Wybranie i przygotowanie miejsca wkłucia

1. Trzema zalecanymi miejscami na ciele do wstrzykiwań leku Relistor są: (1) górna część nóg (uda), (2) brzuch, (3) górna część ramienia (jeśli nie robi się zastrzyku samemu).



2. Zaleca się zmieniać miejsce wkłucia przy każdym wstrzyknięciu. Należy unikać powtarzania wstrzyknięć dokładnie w to samo miejsce używane poprzednio. Nie podawać zastrzyku w miejsca, gdzie skóra jest delikatna, zasiniona, czerwona lub twarda. Unikać miejsc z bliznami i rozstępami.
3. Przetrzeć miejsce wkłucia gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia. Nie dotykać tej powierzchni ponownie przed wykonaniem zastrzyku.



Krok 3: Wstrzyknięcie leku Relistor w ampulkostrzykawce

1. Trzymać strzykawkę w jednej ręce jak ołówek. Drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczony obszar skóry i mocno przytrzymać.



2. Wbić całą igłę w skórę pod lekkim kątem (45 stopni) szybkim, krótkim ruchem.



3. Po wkłuciu igły puścić skórę i powoli popchnąć tłok do momentu aż ampułkostrzykawką będzie pusta.



4. Szybkim ruchem wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania. Zdjąć kciuk z tłoka, żeby igła zakryła się ochronnym mankietem. Może wystąpić niewielkie krwawienie w miejscu wkłucia.



5. Można ucisnąć miejsce wkłucia wacikiem lub gazikiem. Nie pocierać miejsca wkłucia. Jeśli jest to konieczne, można zabezpieczyć miejsce wkłucia plastrem.



Krok 4: Postępowanie z pozostałościami

Nie wolno NIGDY używać ponownie ampułkostrzykawki. Nie wolno NIGDY odkrywać ponownie igły. Należy pozbyć się ampułkostrzykawki zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Ampułkostrzykawkę należy wyrzucić do zamykanego, odpornego na przekłucia pojemnika. Można użyć pojemnika na ostre przedmioty [taki jak "żółty pojemnik na odpady niebezpieczne" (ang. biohazard)]. Należy zapytać lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę jak prawidłowo wyrzucić (usunąć) pojemnik. Lokalne przepisy mogą informować w jaki sposób wyrzucać zużyte igły i strzykawki.