

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relistor 12 mg/0,6 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,6 ml viaal sisaldab 12 mg metüülalatreksoonbromiidi.

1 ml lahust sisaldab 20 mg metüülalatreksoonbromiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu või helekollane lahus, mis nähtavaid osakesi praktiliselt ei sisalda

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Relistor on näidustatud 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel opioididest põhjustatud kõhukinnisuse raviks, kui lahtistavast ravist ei piisa.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on krooniline valu (välja arvatud kaugelarenenud haigusega palliatiivravi patsiendid)

Metüülalatreksoonbromiidi soovituslik annus on 12 mg (0,6 ml lahust) subkutaanselt, manustatuna vastavalt vajadusele vähemalt 4 annust nädalas kuni üks kord iga päev (7 annust nädalas).

Patsientidel tuleb ravi alustamisel Relistoriga lõpetada tavaline lahtistav ravi (vt lõik 5.1).

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelarenenud haigus (palliatiivravi patsiendid)

Metüülalatreksoonbromiidi soovituslik annus on 8 mg (0,4 ml lahust) (38...61 kg kaaluvatele patsientidele) või 12 mg (0,6 ml lahust) (62...114 kg kaaluvatele patsientidele).

Tavaliselt manustatakse üks ühekordne annus üle päeva. Olenevalt kliinilisest vajadusest võib manustada annuseid ka pikemate intervallidega.

24-tunnise vahega võib manustada kaks järjestikust annust vaid sel juhul, kui patsiendil ei ole tekkinud ravivastust (soolte tühjenemist) eelmise päeva annusele.

Patsientidel, kelle kehakaal jääb väljapoole neid vahemikke, tuleb kasutada annust 0,15 mg/kg. Nende patsientide puhul tuleb arvutada süstitav kogus järgmiselt:

$\text{Annus (ml)} = \text{patsiendi kaal (kg)} \times 0,0075$

Palliatiivset ravi saavatel patsientidel lisatakse Relistor tavalisele lahtistavale ravile (vt lõik 5.1).

Erigrupid

Eakad patsiendid

Vanusest lähtuvalt ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleb vähendada metüülaltréksoonbromiidi annust 62...114 kg kaaluvate patsientide puhul 12 mg-lt 8 mg-ni (0,4 ml lahust), Raske neerukahjustusega patsientidel, kelle kehakaal jääb väljapoole vahemikku 62...114 kg (vt lõik 5.2), tuleb annust (mg/kg) vähendada 50%. Need patsiendid peaksid kasutama Relistori viaale, mitte süstleid. Dialüüsi saavate lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad ja neil patsientidel ei ole soovitatav metüülaltréksoonbromiidi kasutada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' aste C) patsientide kohta andmed puuduvad ja neil patsientidel ei ole soovitatav metüülaltréksoonbromiidi kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Metüülaltréksoonbromiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Relistori manustatakse subkutaanse süstina.

Soovitatav on süstekohti rotatsiooni alusel vahetada. Ärge süstige valuliku, verevalumiga, punetava või kõvenenud nahaga piirkonda. Vältige venituse- või muude armidega piirkondi.

Kolm kehapiirkonda, kuhu on soovitatav Relistori süstida, on reie, kõhu ja õlavarre piirkond.

Relistori võib süstida söögiaegadest sõltumatult.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Metüülaltréksoonbromiidi kasutamine on vastunäidustatud teadaoleva või oletatava seedetrakti mehaanilise takistusega, võimaliku korduva takistuse suurenenud riskiga või ägeda kirurgilise kõhuhaigusega patsientidel võimaliku gastrointestinaalse perforatsiooni tõttu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsised ja süvenevad sümptomid

Õelge patsientidele, et nad tõsistest, püsivatest ja/või süvenevatest sümptomitest kohe teavitaksid.

Kui ravi ajal tekib raske või püsiv diarröa, on patsientidel soovitatav katkestada ravi metüülaltréksoonbromiidiga ja pidada nõu oma arstiga.

Opioidide kasutamisega mitteseotud kõhukinnisus

Metüülaltréksoonbromiidi toimet uuriti opioidide kasutamisest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel. Seepärast ei tohi Relistoriga ravida patsiente, kelle kõhukinnisus ei ole seotud opioidide kasutamisega.

Kiire algusega soolte tühjendamine

Kliiniliste uuringute andmete kohaselt võib ravi metüülaltréksoonbromiidiga kutsuda kiiresti (keskmiselt 30 kuni 60 minuti jooksul) esile soolte tühjendamise.

Ravi kestus

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelarenenud haigus
Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud metüülalteksoonbromiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelarenenud haigus, kauem kui 4 kuu vältel ja seetõttu tuleb seda kasutada ainult piiratud aja jooksul (vt lõik 5.1).

Maksa- ja neerukahjustus

Metüülalteksoonbromiidi ei ole soovitatav manustada patsientidele, kellel on raske maksakahjustus või lõppstaadiumis neerukahjustus, mis vajab dialüüsi (vt lõik 4.2).

Gastrointestinaalsed (GI) seisundid ja GI perforatsioon

Kasutage metüülalteksoonbromiidi ettevaatusega gastrointestinaalse trakti olemasoleva või oletatava leiooniga patsientidel.

Metüülalteksoonbromiidi kasutamist kolostoomiaga, peritoneaalse kateetriga, sopistisega seotud aktiivse haiguse või rooja impaktsiooniga patsientidel ei ole uuritud. Seepärast peab olema Relistori manustamisel neile patsientidele ettevaatlik.

Ravimi turuletulekujärgselt on teatatud patsientidel gastrointestinaalse (GI) perforatsiooni juhtumitest metüülalteksoonbromiidi kasutamise järgselt, mis võivad olla seotud mao ja sooletrakti seina struktuurse terviku lokaalse või hajusa vähenemisega (nt peptiline haavandtõbi, pseudoobstruktsioon (Ogilvie sündroom), sopistised, seedetrakti infiltratiivsed pahaloomulised kasvaja või peritonaalmetastaasid. Metüülalteksoonbromiidi kasutamisel patsientidel neil juhtudel või seisundite korral, kus on kahjustunud mao ja sooletrakti seina terviklikkus (nt Crohni tõbi), peab arvestama üldist võimalikku kasu ja riski suhet. Patsiente tuleb jälgida raske, püsiva või süveneva kõhuvalu suhtes, nende esinemisel tuleb metüülalteksooni kasutamine lõpetada.

Opioidide võõrutusnähud

Metüülalteksoonbromiidiga ravitud patsientidel on võõrutusnähud sarnased sellele, mida täheldatakse opiaatide ärjätmisel, sealhulgas liighigistamine, külmavärinad, oksendamine, kõhuvalu, palpitatsioonid, punetus. Vere-aju barjääri häiretega patsientidel on suurem risk võõrutusnähtude tekkeks ja/või analgeesia vähenemiseks. Seda tuleb arvestada metüülalteksoonbromiidi määramisel sellistele patsientidele.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab, et on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metüülalteksoonbromiidi ei mõjuta tsütokroom 450 (CYP) isosüümide poolt metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat. Metüülalteksoonbromiidi metaboliseerivad minimaalselt CYP isosüümid. *In vitro* metabolismiuuringud näitavad, et metüülalteksoonbromiidi ei inhibeeri CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP3A4 toimet, kuid on CYP2D6 substraadi mudeli metabolismi nõrk inhibiitor. Kliinilises ravimite koostoime uuringus tervete täiskasvanud meespatsientidega ei mõjutanud metüülalteksoonbromiidi subkutaanne annus 0,3 mg/kg oluliselt CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani metabolismi.

Orgaanilise katioonide transporteriga (OCT) seotud potentsiaalset koostoimet metüülalteksoonbromiidi ja OCT inhibiitori vahel uuriti 18 tervel uuringus osalejal, võrreldes metüülalteksoonbromiidi ühekordse annuse farmakokineetilist profiili enne ja pärast tsimetidiini mitme 400 mg annuse kasutamist. Metüülalteksoonbromiidi neerukliirens vähenes pärast tsimetidiini mitme annuse manustamist (31 l/h-lt 18 l/h-ni). Selle tulemusena vähenes aga veidi üldkliirens (107 l/h-lt 95 l/h-ni). Seega ei täheldatud enne ja pärast tsimetidiini mitme annuse manustamist märkimisväärset muutust metüülalteksoonbromiidi kõveraalus pindalas lisaks C_{max} -ile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Metüülaltreksoonbromiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on näidanud suurtes annustes kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Metüülaltreksoonbromiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas metüülaltreksoonbromiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on metüülaltreksoonbromiid rinnapiima imendunud. Tuleb otsustada, kas jätkata imetamist või see katkestada või jätkata ravi metüülaltreksoonbromiidiga või see katkestada, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja metüülaltreksoonbromiidiga ravimise kasulikkust emale.

Fertiilsus

Subkutaansed Relistori süstid annuses 150 mg/kg päevas vähendasid rottide fertiilsust. Annused kuni 25 mg/kg päevas (18-kordne ekspositsioon [AUC] võrreldes subkutaanse 0,3 mg/kg annusega inimestel) ei mõjutanud fertiilsust ega üldist reproduktiivset võimekust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metüülaltreksoonil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Võib tekkida peeringlus, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamad kõrvaltoimed kõikidel metüülaltreksoonbromiidi kasutanud patsientidel platseebo-kontrollitud uuringute kõikidel etappidel olid kõhuvalu, iiveldus, diarröa ja kõhupuhitus. Need reaktsioonid olid üldjuhul kerged või mõõdukad.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Närvisüsteemi häired

Sage: peeringlus

Sage: opioidide ärajätusarnased sümptomid (külmavärinad, treemor, nohu, kanaanahk, õhetus, südamepekslemine, liigihigistamine, oksendamine, kõhuvalu)

Seedetrakti häired

Teadmata: gastrointestinaalne perforatsioon (vt lõik 4.4)

Sage: oksendamine

Väga sage: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, kõhupuhitus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: süstekoha reaktsioonid (nt kipitus, kõrvetustunne, valu, punetus, ödeem)

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus täheldati seoses annuse 0,64 mg/kg manustamisega intravenoosse boolussüstina ortostaatilist hüpotensiooni.

Üleannustamise korral tuleb jälgida patsienti ortostaatilise hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja neist arstile teatada. Vajaduse korral tuleb alustada ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõhukinnisuse vastased ained, perifeersed opioid-retseptori antagonistid, ATC-kood: A06AH01

Toimemehhanism

Metüülalnalteksoonbromiid on müü-opioidretseptoritega seondumise selektiivne antagonist. *In vitro* uuringute kohaselt on metüülalnalteksoonbromiid müü-opioidretseptori antagonist (inhibeerimiskonstant $[K_i]=28$ nM), millel on 8 korda väiksem tugevus kappa-opioidretseptorite suhtes ($K_i=230$ nM) ja palju väiksem afiinsus delta-opioidretseptorite suhtes.

Metüülalnalteksoonbromiidi kui kvaternaarse amiini võime läbida hematoentsefaalset barjääri on piiratud. See võimaldab metüülalnalteksoonbromiidi toimida perifeerse toimega müüopioidantagonistina sellistes kudedes nagu seedetrakt, mõjutamata opioidide valuvaigistavat toimet kesknärvisüsteemile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on krooniline mittekasvajaline valu

Metüülalnalteksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientide, kellel on krooniline mittekasvajaline valu, ravis demonstreeriti randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus (uuring 3356). Patsientide vanuse mediaan oli selles uuringus 49 aastat (vahemik 23...83), 60% olid naised. Enamiku patsientide põhidiagnoos oli seljavalu.

Uuringus 3356 võrreldi 4-nädalast ravi metüülalnalteksoonbromiidi 12 mg-ga üks kord päevas ja metüülalnalteksoonbromiidi 12 mg-ga üle päeva platseeboga. 4-nädalasele topeltpimedale perioodile järgnes 8-nädalane avatud periood, mille kestel kasutati metüülalnalteksoonbromiidi vastavalt vajadusele, aga mitte sagedamini kui üks kord päevas. Topeltpimedas perioodis ravitud patsientide koguarv oli 460 (12 mg metüülalnalteksoonbromiidi üks kord päevas – n=150, 12 mg metüülalnalteksoonbromiidi üle päeva – n=148, platseebo – n=162). Patsientide anamneesis oli krooniline mittekasvajaline valu ning nad võtsid püsivalt opioide ekvivalentset vähemalt 50 mg suukaudse morfiiniga päeva kohta. Patsientidel oli opioididest põhjustatud kõhukinnisus (<3 päästeravimivaba istet nädala kohta sõelumise perioodi kestel). Patsiendid pidid katkestama kogu eelneva lahtistava ravi.

Esimene esmastest tulemusnäitajatest oli patsientide, kes saavutasid 4 tunni jooksul alates esmakordsest ravimiannuse manustamisest päästeravimivaba iste (PI), osakaal ja teine – topeltpimedas faasis 4 tunni jooksul mis tahes PI-ni viinud aktiivsete süstide protsent. PI defineeriti kui iste, mis saavutati eelneva 24 tunni jooksul lahtisteid kasutamata.

Patsientide, kes saavutasid 4 tunni jooksul pärast esimest annust PI, osakaal oli 34,2% kombineeritud metüülalaltreksoonbromiidi grupis ja 9,9% platseebogrupis ($p < 0,001$). Keskmise, 4 tunni jooksul mis tahes PI-ni viinud, protsent oli metüülalaltreksoonbromiidi puhul 28,9% ja 30,2% vastavalt üks kord päevas ja üle päeva manustanud gruppides ning 9,4% ja 9,3% vastavates platseebogruppides ($p < 0,001$).

Teisene võtmetulemusnäitaja – nädalase PI-de arvu kohandatud keskmine muutus võrreldes baasjoonega – oli 4-nädalase topeltpimedate perioodi kestel 3,1 metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üks kord päevas manustanud ravigrupis, 2,1 metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üle päeva manustanud ravigrupis ning 1,5 platseebo ravigrupis. Erinevus 1,6 PI-d nädala kohta metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üks kord päevas manustanud ja platseebot manustanud gruppide vahel on statistiliselt oluline ($p < 0,001$) ja kliiniliselt tähenduslik.

Teine teisene tulemusnäitaja hindas patsientide, kelle puhul oli nädala kohta ≥ 3 PI-d, osakaalu 4-nädalase topeltpimedate faasi jooksul. See saavutati 59% patsientidest, kes said 12 mg metüülalaltreksooni üks kord päevas ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga); 61% nendest, kes said seda üle päeva ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga), ja 38% platseeboga ravitud patsientidest. Lisaanalüüsiga hinnati patsientide, kes saavutasid nädala kohta ≥ 3 täielikku PI-d ja vähemalt 3 ravinädalal 4-st kordade arvu suurenemise – ≥ 1 täielikku PI-d nädala kohta, protsenti. See saavutati 28,7% patsientidest, kes said 12 mg metüülalaltreksooni üks kord päevas ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga); 14,9% nendest, kes said seda üle päeva ($p = 0,012$ võrreldes platseeboga), ja 6,2% platseeboga ravitud patsientidest.

Ei leitud tõendeid, et sugu oleks ohutuse või efektiivsuse seisukohast eristav tegur. Rassi mõju ei olnud võimalik analüüsida, kuna uuringugrupi enamuse moodustasid europiidid (90%). Päevase opioidiannuse mediaan ei varieerunud olulisel määral baasjoonest ei metüülalaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientide hulgas.

Valutugevuse osas ei leitud kliiniliselt olulisi muutusi ei metüülalaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientide hulgas.

Metüülalaltreksoonbromiidi kasutamist opioididest põhjustatud kõhukinnisuse ravis kauem kui 48 nädala vältel ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelearenenud haigus
Metüülalaltreksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust opioididest põhjustatud kõhukinnisuse ravis palliativset ravi saavatel patsientidel tõestati kahes randomiseeritud, topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus. Neis uuringutes oli patsientide mediaalne vanus 68 aastat (vahemikus 21...100); 51 % neist olid naised. Mõlemas uuringus oli patsientidel kaugelearenenud, surmaga lõppev haigus ja jäänud vähe elada, kusjuures enamikul neist oli primaarseks diagnoosiks ravimatu vähk; muud primaarsed diagnoosid olid lõppstaadiumis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus/emfüseem, südame ja veresoonkonna haigus/südamepuudulikkus, Alzheimeri tõbi/dementsus, HIV/AIDS või muu kaugelearenenud haigus. Patsientidel oli tekkinud enne skriinimist opioididest põhjustatud kõhukinnisus, mida määratleti kas < 3 soolte tühjendamisenähtetena eelmisel nädalal või soolte tühjendamise puudumisenähtetena > 2 päeva.

Uuringus 301 võrreldi metüülalaltreksoonbromiidi ühekordset topeltpimedat subkutaanset annust 0,15 mg/kg või 0,3 mg/kg platseeboga. Topeltpimedale annusele järgnes 4-nädalane avatud annustamisperiood, mille jooksul metüülalaltreksoonbromiidi võis vajaduse korral kasutada mitte sagedamini kui 1 annus 24 tunni jooksul. Mõlema uuringu vältel jätkasid patsiendid oma tavalist lahtistava ravi skeemi. Topeltpimedal perioodil raviti kokku 154 patsienti (metüülalaltreksoonbromiid

0,15 mg/kg, n=47, metüülaltreksoonbromiid 0,3 mg/kg, n=55, platseebo n=52). Primaarne tulemusnäitaja oli 4 tunni jooksul pärast uuringuravimi topeptimeda annuse manustamist päästva lahtisti kasutamiset laksatsiooni saavutanud patsientide osakaal. Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast topeptimeda annuse manustamist laksatsiooni sagedus oluliselt suurem (0,15 mg/kg puhul 62 % ja 0,3 mg/kg puhul 58 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (14 %); $p < 0,0001$ igal annusel võrreldes platseeboga.

Uuringus 302 võrreldi 2 nädala jooksul üle päeva manustatavaid metüülaltreksoonbromiidi topeptimedaid subkutaanseid annuseid platseeboga. Esimesel nädalal (1., 3., 5., 7. päev) said patsiendid kas 0,15 mg/kg metüülaltreksoonbromiidi või platseebot. Teisel nädalal võis patsiendile määratud annust suurendada 0,30 mg/kg-ni, kui patsiendil oli olnud kuni 8. päevani 2 või vähem päästva ravimita laksatsiooni. Patsiendile määratud annust võis igal ajal taluvuse tõttu vähendada. Analüüsiti 133 (62 metüülaltreksoonbromiidi, 71 platseebo) patsiendi andmeid. 2 primaarset tulemusnäitajat olid järgmised: patsientide osakaal, kellel toimus päästva ravimita laksatsioon 4 tunni jooksul pärast uuringuravimi esimese annuse manustamist, ja patsientide osakaal, kellel toimus päästva ravimita laksatsioon 4 tunni jooksul pärast vähemalt kahe annuse manustamist ravimi esimesest 4 annusest. Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast esimese annuse manustamist laksatsiooni sagedus oluliselt suurem (48 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (16 %); $p < 0,0001$ (joonis 1). Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast vähemalt kahe annuse manustamist esimesest 4 annusest laksatsiooni sagedus oluliselt suurem (52 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (9 %); $p < 0,0001$. Patsientidel, kelle roe oli ravi algul pehme, rooja konsistents oluliselt ei paranenud.

Kummaski uuringus ei näidanud andmed vanuse või soo mõju ohutusele või efektiivsusele. Mõju rassile ei olnud võimalik analüüsida, sest uuringu populatsioon oli valdavalt valgest rassist (88 %).

Ravivastuse püsivust tõestati uuringus 302, milles laksatsioonina ravivastuse tekkimise sagedus oli 2-nädalasel topeptimedal perioodil 1. annusest kuni 7. annuseni ühesugune.

Metüülaltreksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust tõestati ka avatud raviga uuringus 301 alates 2. päevast kuni 4. nädala lõpuni ning kahes avatud jätku-uuringus (301EXT ja 302EXT), milles metüülaltreksoonbromiidi manustati kuni 4 kuu jooksul vastavalt vajadusele (seni ainult 8 patsienti). Uuringutes 301, 301EXT ja 302EXT manustati kokku vastavalt 136, 21 ja 82 patsiendile vähemalt üks avatud annus. Relistori manustati iga 3,2 päeva järel (keskmine annustamisintervall vahemikus 1...39 päeva).

Laksatsiooni esinemissagedus ravivastusena püsis kõigi jätku-uuringute jooksul neil patsientidel, kes jätkasid ravi.

Neis uuringutes ei sõltunud laksatsiooniline ravivastus metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oluliselt ravi algul kasutatud opioidiannusest. Peale selle ei erinenud metüülaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientidel keskmiselt päevas kasutatud opioidiannus oluliselt lähteannusest. Ei metüülaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientidel valuskoorides võrreldes lähtetasemega kliiniliselt olulisi muutusi ei toimunud.

Toime südamerepolarisatsioonile

Topeptimedas randomiseeritud paralleelrühmaga EKG-uuringus metüülaltreksoonbromiidi ühekordsete subkutaansete annuste (0,15, 0,30 ja 0,50 mg/kg) kasutamise kohta 207 tervel vabatahtlikul ei avastatud märke QT/QTc intervalli pikenedamisest ega mõju sekundaarsetele EKG parameetritele ega lainevormide morfoloogiale võrreldes platseeborühmaga ja positiivse kontrollrühmaga (400 mg moksifloksatsiini suukaudne manustamine).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Metüülaltreksoonbromiid imendub kiiresti, kusjuures maksimaalsed kontsentratsioonid ($C_{\max}$) saavutatakse ligikaudu 0,5 tundi pärast subkutaanset manustamist. $C_{\max}$ ja plasmakontsentratsiooni aegkõvera alune pindala suurenevad annusega proportsionaalselt kontsentratsiooni tõustes 0,15 mg/kg-lt kuni 0,5 mg/kg-ni. Subkutaanse annuse 0,30 mg/kg absoluutne biosaadavus moodustab 82 % intravenoosse annuse 0,30 mg/kg biosaadavusest.

Jaotumine

Metüülaltreksoonbromiid jaotub kudedesse mõõdukalt. Jaotusmaht püsikontsentratsiooni tingimustes (V_{ss}) on ligikaudu 1,1 l/kg. Metüülaltreksoonbromiid seondub tasakaaludialüüsi kohaselt inimese plasmavalkudega minimaalselt (11,0 % kuni 15,3 %).

Biotransformatsioon

Metüülaltreksoonbromiidi metabolism inimorganismis toimub tagasihoidlikus ulatuses, lähtudes eristestega väljuvast metüülaltreksoonbromiidi metaboliitide kogusest. Esmane metabolismitee näib olevat konverteerumine metüül-6-naltreksooli isomeerideks ja metüülaltreksoonsulfaadiks. Igal metüül-6-naltreksooli isomeeril on mõnevõrra vähem antagonistlikku toimet kui lähteühendil ning plasmas sisaldub neid vaid ligikaudu 8 % ravimiga seotud ainetest. Metüülaltreksoonsulfaat on inaktiivne metaboliit ja selle sisaldus vereplasmas moodustab ligikaudu 25 % ravimiga seotud ainetest. Metüülaltreksoonbromiidi N-demetüülatsioon naltreksooniks ei ole märkimisväärne, moodustades 0,06 % manustatud annusest.

Eritumine

Metüülaltreksoonbromiid elimineerub eelkõige toimeainena muutumatul kujul. Ligikaudu pool annusest eritub uriiniga ja mõnevõrra vähem roojaga. Lõplik poolväärtusaeg $t_{1/2}$ on ligikaudu 8 tundi.

Erigrupid

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustuse mõju süsteemsele kokkupuutele metüülaltreksoonbromiidiga uuriti 8 uuringus osalejatel ChildPugh A ja B raskusastmega, võrreldes tervete uuringus osalejatega. Tulemused ei näidanud maksakahjustuse asjakohast mõju metüülaltreksoonbromiidi kõveraalsele pindalale ega $C_{\max}$ -ile. Raske maksakahjustuse mõju metüülaltreksoonbromiidi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Uuringus erinevate neerupuudulikkuse astmetega vabatahtlikega, kellele manustati ühekordse annusena 0,30 mg/kg metüülaltreksoonbromiidi, avaldas neerupuudulikkus metüülaltreksoonbromiidi eritumisele neerude kaudu märgatavat mõju. Metüülaltreksoonbromiidi neerukliirens vähenes neerukahjustuse suurenedes. Raske neerupuudulikkus vähendas metüülaltreksoonbromiidi neerukliirensit 8 kuni 9 kordselt; selle tulemusena suurenes aga üldine kokkupuude metüülaltreksoonbromiidiga (kõveraalne pindala) ainult 2 korda. $C_{\max}$ oluliselt ei muutunud. Dialüüsi vajavate lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidega uuringuid läbi ei viidud.

Lapsed

Pediaatrilise populatsiooniga uuringuid läbi ei viidud (vt lõik 4.2).

Eakad patsiendid

Uuringus, milles võrreldi intravenoosselt manustatud metüülaltreksoonbromiidi ühekordse ja korduva annuse 24 mg farmakokineetilist profiili tervetel noortel (18...45-aastased, $n=10$) ja eakatel (65-aastased ja vanemad, $n=10$) uuringus osalejatel, leiti vanusel olevat vähe mõju kokkupuutele metüülaltreksoonbromiidiga. Eakate keskmine $C_{\max}$ ja kõveraalne pindala püsikontsentratsiooni tingimustes olid 545 ng/ml ja 412 ng•h/ml, mis oli vastavalt ligikaudu 8,1 % ja 20 % võrra rohkem kui noortel uuringus osalejatel. Seega ei ole vanusest lähtuvalt annuse kohandamine soovitatav.

Sugu

Asjakohaseid soolisi erinevusi ei ole täheldatud.

Kaal

Tervete uuringus osalejate farmakokineetiliste andmete integreeritud analüüs näitas, et kehakaalu järgi kohandatud annuse (mg/kg) puhul kokkupuude metüülalteksoonbromiidiga kehakaalu suurenedes kasvas. Keskmise kokkupuude metüülalteksoonbromiidiga annuses 0,15 mg/kg kehakaaluvahemikus 38 kuni 114 kg oli 179 ng•h/ml (vahemik = 139...240 ng•h/ml). Sellist kokkupuudet annuse 0,15 mg/kg puhul võib saavutada annuse korrigeerimise teel kehakaaluga, kasutades kehakaalu 38 kg kuni vähem kui 62 kg puhul annust 8 mg ja kehakaalu 62 kg kuni 114 kg puhul annust 12 mg, mis annab keskmiseks kokkupuuteks 187 ng•h/ml (vahemik = 148...220 ng•h/ml). Peale selle näitas analüüs, et annus 8 mg kehakaalu 38 kg kuni vähem kui 62 kg puhul ja annus 12 mg kehakaalu 62 kg kuni 114 kg puhul vastavad, lähtudes uuringutes 301 ja 302 osalenud patsientide kehakaalu jaotumisest, vastavalt keskmistele annustele 0,16 mg/kg (vahemik = 0,21...0,13 mg/kg) ja 0,16 mg/kg (vahemik = 0,19...0,11 mg/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kantserogeense potentsiaali mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mõningates mittekliinilistes uuringutes koertega täheldati toimeid südamele (Purkinje kiudude aktsioonipotentsiaalide või QTc-intervalli pikenemine). Selle toime mehhanism ei ole teada; näib siiski, et see ei hõlma inimese südame kaaliumiioonide kanalit (hERG).

Relistori subkutaansed süstid annuses 150 mg/kg päevas vähendasid rottidel fertiilsust. Annused kuni 25 mg/kg päevas (18 korda suuremad inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,3 mg/kg puhul) viljakust ega üldist reproduktiivsust ei mõjutanud.

Teratogeensuse kohta rottidel ja küülikutel tõendid puudusid. Relistori subkutaansel süstimisel rottidele annuses 150/100 mg/kg päevas vähenes järglaste kaal; annused kuni 25 mg/kg päevas (18 korda suuremad inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,3 mg/kg puhul) tuhusid, poegimist ega järglaste elulemust ja kasvu ei mõjutanud.

Metüülalteksoonbromiid eritub rottide rinnapiima.

Uuringud viidi läbi noorrottidel ja koertel. Pärast metüülalteksoonbromiidi intravenoosset manustamist leiti, et noorrotid olid metüülalteksooniga seotud toksilisusele tundlikumad kui täiskasvanud rotid. Noorrottidel, kellele manustati metüülalteksoonbromiidi intravenoosselt 13 nädala jooksul, esines kliinilisi kõrvaltoimeid (konvulsiooni ja düspnoe juhtumeid) annuste (≥ 3 mg/kg päevas) ja kokkupuudete (5,4 korda suuremad täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul) korral, mis jäid alla annustele ja kokkupuudetele, mis põhjustasid samasugust toksilisust täiskasvanud rottidel (20 mg/kg päevas). Kõrvaltoimeid ei esinenud noorrottidel, kellele manustati 1 mg/kg päevas, või täiskasvanud rottidel, kellele manustati 5 mg/kg päevas (vastavalt 1,6 ja 7,8 korda suuremad täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul).

Pärast metüülalteksoonbromiidi intravenoosset süstimist 13 nädala jooksul täheldati samasugust metüülalteksooniga seotud toksilisust nii noorkoertel kui ka täiskasvanud koertel. Täiskasvanud ja noorkoertel, kellele anti 20 mg/kg metüülalteksoonbromiidi päevas, täheldati kliinilisi kõrvaltoimeid, mis viitavad kesknärvisüsteemile mõjuvale toksilisusele ja pikenenud QTc-intervallile. Kõrvaltoimeid ei esinenud noorkoertel ega täiskasvanud koertel, kellele manustati 5 mg/kg päevas (44 korda suurem täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumkloriid
naatrium-kaltsiumedetaat
glütsiinvesinikkloriid
süstevesi
vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks).

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast süstimissüstlasse tõmbamist:

valgustundlikkuse tõttu tuleb süstelahus ära kasutada 24 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ravimi säilitamise tingimuste kohta süstlas vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev I tüüpi räniklaasist ühekordselt kasutatav viaal halli butüülkummist korki ja alumiiniumist tihendi ja äratõmmatava kaanega.

Üks viaal sisaldab 0,6 ml süstelahust.

Pakendid suurused

1 viaal või
2 viaali kaasas 2 steriilset 1 ml süstalt sissetõmmatava süstenõelaga ja 4 alkoholilappi või
7 viaali kaasas 7 steriilset 1 ml süstalt sissetõmmatava süstenõelaga ja 14 alkoholilappi või
2 viaali kaasas 2 steriilset 1 ml süstalt kattega süstenõelaga ja 4 alkoholilappi või
7 viaali kaasas 7 steriilset 1 ml süstalt kattega süstenõelaga ja 14 alkoholilappi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

EU/1/08/463/012

EU/1/08/463/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. juuli 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. mai 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relistor 8 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 8 mg metüülalntreksoonbromiidi.

1 ml lahust sisaldab 20 mg metüülalntreksoonbromiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstimine).

Selge värvitu või helekollane lahus, mis nähtavaid osakesi praktiliselt ei sisalda

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Relistor on näidustatud 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel opioididest põhjustatud kõhukinnisuse raviks, kui lahtistavast ravist ei piisa.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on krooniline valu (välja arvatud kaugelarenenud haigusega palliatiivravi patsiendid)

Metüülalntreksoonbromiidi soovituslik annus on 12 mg (0,6 ml lahust) subkutaanselt, manustatuna vastavalt vajadusele vähemalt 4 annust nädalas kuni üks kord iga päev (7 annust nädalas).

Patsientidel tuleb ravi alustamisel Relistoriga lõpetada tavaline lahtistav ravi (vt lõik 5.1).

Relistor 8 mg süstlis tuleb nende patsientide ravis kasutada ainult siis, kui meditsiinilisest seisundist tulenevalt on vajalik annuse alandamine 8 mg-ni (0,4 ml lahust), vt „Erigrupid”.

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelarenenud haigus (palliatiivravi patsiendid)

Metüülalntreksoonbromiidi soovituslik annus on 8 mg (0,4 ml lahust) (38...61 kg kaaluvatele patsientidele) või 12 mg (0,6 ml lahust) (62...114 kg kaaluvatele patsientidele).

Tavaliselt manustatakse üks ühekordne annus üle päeva. Olenevalt kliinilisest vajadusest võib manustada annuseid ka pikemate intervallidega.

24-tunnise vahega võib manustada kaks järjestikust annust vaid sel juhul, kui patsiendil ei ole tekkinud ravivastust (soolte tühjenemist) eelmise päeva annusele.

Patsiendid, kes kaaluvad vähem kui 38 kg või rohkem kui 114 kg, peaksid kasutama Relistori viaale, kuna süstliga ei saa manustada täpset soovituslikku annust (mg/kg).

Palliatiivset ravi saavatel patsientidel lisatakse Relistor tavalisele lahtistavale ravile (vt lõik 5.1).

Erigrupid

Eakad patsiendid

Vanusest lähtuvalt ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleb vähendada metüülaltréksoonbromiidi annust 62...114 kg kaaluvate patsientide puhul 12 mg-lt 8 mg-ni (0,4 ml lahust). Raske neerukahjustusega patsientidel, kelle kehakaal jääb väljapoole vahemikku 62...114 kg (vt lõik 5.2), tuleb annust (mg/kg) vähendada 50%. Need patsiendid peaksid kasutama Relistori viaale, mitte süstleid. Dialüüsi saavate lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad ja neil patsientidel ei ole soovitatav metüülaltréksoonbromiidi kasutada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' aste C) patsientide kohta andmed puuduvad ja neil patsientidel ei ole soovitatav metüülaltréksoonbromiidi kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Metüülaltréksoonbromiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Relistori manustatakse subkutaanse süstina.

Soovitatav on süstekohti rotatsiooni alusel vahetada. Ärge süstige valuliku, verevalumiga, punetava või kõvenenud nahaga piirkonda. Vältige venitus- või muude armidega piirkondi.

Kolm kehapiirkonda, kuhu on soovitatav Relistori süstida, on reie, kõhu ja õlavarre piirkond.

Relistori võib süstida söögiaegadest sõltumatult.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Metüülaltréksoonbromiidi kasutamine on vastunäidustatud teadaoleva või oletatava seedetrakti mehaanilise takistusega, võimaliku korduva takistuse suurenenud riskiga või ägeda kirurgilise kõhuhaigusega patsientidel võimaliku gastrointestinaalse perforatsiooni tõttu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsised ja süvenevad sümptomid

Öelge patsientidele, et nad tõsistest, püsivatest ja/või süvenevatest sümptomitest kohe teavitaksid.

Kui ravi ajal tekib raske või püsiv diarröa, on patsientidel soovitatav katkestada ravi metüülaltréksoonbromiidiga ja pidada nõu oma arstiga.

Opioidide kasutamisega mitteseotud kõhukinnisus

Metüülaltréksoonbromiidi toimet uuriti opioidide kasutamisest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel. Seepärast ei tohi Relistoriga ravida patsiente, kelle kõhukinnisus ei ole seotud opioidide kasutamisega.

Kiire algusega soolte tühjendamine

Kliiniliste uuringute andmete kohaselt võib ravi metüülaltreksoonbromiidiga kutsuda kiiresti (keskmiselt 30 kuni 60 minuti jooksul) esile soolte tühjendamise.

Ravi kestus

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelarenenud haigus
Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud metüülaltreksoonbromiidravi täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelarenenud haigus, kauem kui 4 kuu vältel ja seetõttu tuleb seda kasutada ainult piiratud aja jooksul (vt lõik 5.1).

Maksa- ja neerukahjustus

Metüülaltreksoonbromiidi ei ole soovitatav manustada patsientidele, kellel on raske maksakahjustus või lõppstaadiumis neerukahjustus, mis vajab dialüüsi (vt lõik 4.2).

Gastrointestinaalsed (GI) seisundid ja GI perforatsioon

Kasutage metüülaltreksoonbromiidi ettevaatusega gastrointestinaalse trakti olemasoleva või oletatava leesioniga patsientidel.

Metüülaltreksoonbromiidi kasutamist kolostoomiaga, peritoneaalse kateetriga, sopistisega seotud aktiivse haiguse või rooja impaktsiooniga patsientidel ei ole uuritud. Seepärast peab olema Relistori manustamisel neile patsientidele ettevaatlik.

Ravimi turuletulekujärgselt on teatatud patsientidel gastrointestinaalse (GI) perforatsiooni juhtumitest metüülaltreksoonbromiidi kasutamise järgselt, mis võivad olla seotud mao ja sooletrakti seina struktuurse terviku lokaalse või hajusa vähenemisega (nt peptiline haavandtõbi, pseudoobstruktsioon (Ogilvie sündroom), sopistised, seedetrakti infiltratiivsed pahaloomulised kasvaja või peritonaalmetastaasid. Metüülaltreksoonbromiidi kasutamisel patsientidel neil juhtudel või seisundite korral, kus on kahjustunud mao ja sooletrakti seina terviklikkus (nt Crohni tõbi), peab arvestama üldist võimalikku kasu ja riski suhet. Patsiente tuleb jälgida raske, püsiva või süveneva kõhuvalu suhtes, nende esinemisel tuleb metüülaltreksooni kasutamine lõpetada.

Opioidide võõrutusnähud

Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel on võõrutusnähud sarnased sellele, mida täheldatakse opiaatide ärjätisel, sealhulgas liighigistamine, külmavärinad, oksendamine, kõhuvalu, palpitatsioonid, punetus. Vere-aju barjääri häiretega patsientidel on suurem risk võõrutusnähtude tekkeks ja/või analgeesia vähenemiseks. Seda tuleb arvestada metüülaltreksoonbromiidi määramisel sellistele patsientidele.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab, et on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metüülaltreksoonbromiid ei mõjuta tsütokroom 450 (CYP) isosüümide poolt metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat. Metüülaltreksoonbromiidi metaboliseerivad minimaalselt CYP isosüümid. *In vitro* metabolismiuuringud näitavad, et metüülaltreksoonbromiid ei inhibeeriks CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP3A4 toimet, kuid on CYP2D6 substraadi mudeli metabolismi nõrk inhibiitor. Kliinilises ravimite koostoime uuringus tervete täiskasvanud meespatsientidega ei mõjutanud metüülaltreksoonbromiidi subkutaanne annus 0,3 mg/kg oluliselt CYP2D6 substraadi deksametasooni metabolismi.

Orgaanilise katioonide transporteriga (OCT) seotud potentsiaalset koostoimet metüülaltreksoonbromiidi ja OCT inhibiitori vahel uuriti 18 tervel uuringus osalejal, võrreldes metüülaltreksoonbromiidi ühekordse annuse farmakokineetilist profiili enne ja pärast tsimetidiini mitme 400 mg annuse kasutamist. Metüülaltreksoonbromiidi neerukliirens vähenes pärast tsimetidiini mitme annuse manustamist (31 l/h-lt 18 l/h-ni). Selle tulemusena vähenes aga veidi

üldkliirens (107 l/h-lt 95 l/h-ni). Seega ei täheldatud enne ja pärast tsimetidiini mitme annuse manustamist märkimisväärset muutust metüülaltreksoonbromiidi kõveraalusel pindalal lisaks C_{max} -ile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Metüülaltreksoonbromiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetel on näidanud suurtes annustes kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Metüülaltreksoonbromiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas metüülaltreksoonbromiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on metüülaltreksoonbromiid rinnapiima imendunud. Tuleb otsustada, kas jätkata imetamist või see katkestada või jätkata ravi metüülaltreksoonbromiidiga või see katkestada, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja metüülaltreksoonbromiidiga ravimise kasulikkust emale.

Fertiilsus

Subkutaansed Relistori süstid annuses 150 mg/kg päevas vähendasid rottide fertiilsust. Annused kuni 25 mg/kg päevas (18-kordne ekspositsioon [AUC] võrreldes subkutaanse 0,3 mg/kg annusega inimestel) ei mõjutanud fertiilsust ega üldist reproduktiivset võimekust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metüülaltreksoonil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Võib tekkida peeringlus, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamad kõrvaltoimed kõikidel metüülaltreksoonbromiidi kasutanud patsientidel platseebo-kontrollitud uuringute kõikidel etappidel olid kõhuvalu, iiveldus, diarröa ja kõhupuhitus. Need reaktsioonid olid üldjuhul kerged või mõõdukad.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Närvisüsteemi häired

Sage: peeringlus

Sage: opioidide ärajätusarnased sümptomid (külmavärinad, treemor, nohu, kahanahk, õhetus, südamepekslemine, liigihigistamine, oksendamine, kõhuvalu)

Seedetrakti häired

Teadmata: gastrointestinaalne perforatsioon (vt lõik 4.4)

Sage: oksendamine

Väga sage: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, kõhupuhitus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: süstekoha reaktsioonid (nt kipitus, kõrvetustunne, valu, punetus, ödeem)

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus täheldati seoses annuse 0,64 mg/kg manustamisega intravenoosse boolussüstina ortostaatilist hüpotensiooni.

Üleannustamise korral tuleb jälgida patsienti ortostaatilise hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja neist arstile teatada. Vajaduse korral tuleb alustada ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõhukinnisuse vastased ained, perifeersed opioid-retseptori antagonistid, ATC-kood: A06AH01

Toimemehhanism

Metüülalnalteksoonbromiid on müü-opioidretseptoritega seondumise selektiivne antagonist. *In vitro* uuringute kohaselt on metüülalnalteksoonbromiid müü-opioidretseptori antagonist (inhibeerimiskonstant $[K_i]=28$ nM), millel on 8 korda väiksem tugevus kappa-opioidretseptorite suhtes ($K_i=230$ nM) ja palju väiksem afiinsus delta-opioidretseptorite suhtes.

Metüülalnalteksoonbromiidi kui kvaternaarse amiini võime läbida hematoentsefaalset barjääri on piiratud. See võimaldab metüülalnalteksoonbromiidil toimida perifeerse toimega müü-opioidantagonistina sellistes kudedes nagu seedetrakt, mõjutamata opioidide valuvaigistavat toimet kesknärvisüsteemile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on krooniline mittekasvajaline valu (annus 12 mg)

Metüülalnalteksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientide, kellel on krooniline mittekasvajaline valu, ravis demonstreeriti randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus (uuring 3356). Patsientide vanuse mediaan oli selles uuringus 49 aastat (vahemik 23...83), 60% olid naised. Enamiku patsientide põhidiagnoos oli seljavalu.

Uuringus 3356 võrreldi 4-nädalast ravi metüülalnalteksoonbromiidi 12 mg-ga üks kord päevas ja metüülalnalteksoonbromiidi 12 mg-ga üle päeva platseeboga. 4-nädalasele topeltpimedale perioodile järgnes 8-nädalane avatud periood, mille kestel kasutati metüülalnalteksoonbromiidi vastavalt vajadusele, aga mitte sagedamini kui üks kord päevas. Topeltpimedas perioodis ravitud patsientide koguarv oli 460 (12 mg metüülalnalteksoonbromiidi üks kord päevas – n=150, 12 mg metüülalnalteksoonbromiidi üle päeva – n=148, platseebo – n=162). Patsientide anamneesis oli krooniline mittekasvajaline valu ning nad võtsid püsivalt opioide ekvivalentselt vähemalt 50 mg

suukaudse morfiiniga päeva kohta. Patsientidel oli opioididest põhjustatud kõhukinnisus (<3 päästeravimivaba istet nädala kohta söelamise perioodi kestel). Patsiendid pidid katkestama kogu eelneva lahtistava ravi.

Esimene esmastest tulemusnäitajatest oli patsientide, kes saavutasid 4 tunni jooksul alates esmakordsest ravimiannuse manustamisest päästeravimivaba iste (PI), osakaal ja teine – topeltpimedas faasis 4 tunni jooksul mis tahes PI-ni viinud aktiivsete süstide protsent. PI defineeriti kui iste, mis saavutati eelneva 24 tunni jooksul lahtisteid kasutamata.

Patsientide, kes saavutasid 4 tunni jooksul pärast esimest annust PI, osakaal oli 34,2% kombineeritud metüülalaltreksoonbromiidi grupis ja 9,9% platseebogrupis ($p < 0,001$). Keskmise, 4 tunni jooksul mis tahes PI-ni viinud protsent oli metüülalaltreksoonbromiidi puhul 28,9% ja 30,2% vastavalt üks kord päevas ja üle päeva manustanud gruppides ning 9,4% ja 9,3% vastavates platseebogruppides ($p < 0,001$).

Teisene võtmetulemusnäitaja – nädalase PI-de arvu kohandatud keskmine muutus võrreldes baasjoonega – oli 4-nädalase topeltpimeda perioodi kestel 3,1 metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üks kord päevas manustanud ravigrupis, 2,1 metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üle päeva manustanud ravigrupis ning 1,5 platseebo ravigrupis. Erinevus 1,6 PI-d nädala kohta metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üks kord päevas manustanud ja platseebot manustanud gruppide vahel on statistiliselt oluline ($p < 0,001$) ja kliiniliselt tähenduslik.

Teine teisene tulemusnäitaja hindas patsientide, kelle puhul oli nädala kohta ≥ 3 PI-d, osakaalu 4-nädalase topeltpimeda faasi jooksul. See saavutati 59% patsientidest, kes said 12 mg metüülalaltreksooni üks kord päevas ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga); 61% nendest, kes said seda üle päeva ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga), ja 38% platseeboga ravitud patsientidest. Lisaanalüüsiga hinnati patsientide, kes saavutasid nädala kohta ≥ 3 täielikku PI-d ja vähemalt 3 ravinädalal 4-st kordade arvu suurenemise – ≥ 1 täielikku PI-d nädala kohta, protsenti. See saavutati 28,7% patsientidest, kes said 12 mg metüülalaltreksooni üks kord päevas ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga); 14,9% nendest, kes said seda üle päeva ($p = 0,012$ võrreldes platseeboga), ja 6,2% platseeboga ravitud patsientidest.

Ei leitud tõendeid, et sugu oleks ohutuse või efektiivsuse seisukohast eristav tegur. Rassi mõju ei olnud võimalik analüüsida, kuna uuringugrupi enamuse moodustasid europiidid (90%). Päevase opioidiannuse mediaan ei varieerunud olulisel määral baasjoonest ei metüülalaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientide hulgas.

Valutugevuse osas ei leitud kliiniliselt olulisi muutusi ei metüülalaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientide hulgas.

Metüülalaltreksoonbromiidi kasutamist opioididest põhjustatud kõhukinnisuse ravis kauem kui 48 nädala vältel ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelearenenud haigus
Metüülalaltreksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust opioididest põhjustatud kõhukinnisuse ravis palliativset ravi saavatel patsientidel tõestati kahes randomiseeritud, topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus. Neis uuringutes oli patsientide mediaalne vanus 68 aastat (vahemikus 21...100); 51 % neist olid naised. Mõlemas uuringus oli patsientidel kaugelearenenud, surmaga lõppev haigus ja jäänud vähe elada, kusjuures enamikul neist oli primaarseks diagnoosiks ravimatu vähk; muud primaarsed diagnoosid olid lõppstaadiumis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus/emfüseem, südamete ja veresoonte haigus/südamepuudulikkus, Alzheimeri tõbi/dementsus, HIV/AIDS või muu kaugelearenenud haigus. Patsientidel oli tekkinud enne skriinimist opioididest põhjustatud kõhukinnisus, mida määratleti kas <3 soolte tühjendamisenähtena eelmisel nädalal või soolte tühjendamise puudumisenähtena >2 päeva.

Uuringus 301 võrreldi metüülalaltreksoonbromiidi ühekordset topeltpimeda subkutaanset annust 0,15 mg/kg või 0,3 mg/kg platseeboga. Topeltpimedale annusele järgnes 4-nädalane avatud

annustamisperiood, mille jooksul metüülaltreksoonbromiidi võis vajaduse korral kasutada mitte sagedamini kui 1 annus 24 tunni jooksul. Mõlema uuringu vältel jätkasid patsiendid oma tavalist lahtistava ravi skeemi. Topeltpimedal perioodil raviti kokku 154 patsienti (metüülaltreksoonbromiid 0,15 mg/kg, n=47, metüülaltreksoonbromiid 0,3 mg/kg, n=55, platseebo n=52). Primaarne tulemusnäitaja oli 4 tunni jooksul pärast uuringuravimi topeltpimeda annuse manustamist päästva lahtisti kasutamisetähtsuse saavutanud patsientide osakaal. Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast topeltpimeda annuse manustamist tähtsuse saavutamise sagedus oluliselt suurem (0,15 mg/kg puhul 62% ja 0,3 mg/kg puhul 58 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (14 %); $p < 0,0001$ igal annusel võrreldes platseeboga.

Uuringus 302 võrreldi 2 nädala jooksul üle päeva manustatavaid metüülaltreksoonbromiidi topeltpimedaid subkutaanseid annuseid platseeboga. Esimesel nädalal (1., 3., 5., 7. päev) said patsiendid kas 0,15 mg/kg metüülaltreksoonbromiidi või platseebot. Teisel nädalal võis patsiendile määratud annust suurendada 0,30 mg/kg-ni, kui patsiendil oli olnud kuni 8. päevani 2 või vähem päästva ravimitähtsuse saavutamist. Patsiendile määratud annust võis igal ajal taluvuse tõttu vähendada. Analüüsiti 133 (62 metüülaltreksoonbromiid, 71 platseebo) patsiendi andmeid. 2 primaarset tulemusnäitajat olid järgmised: patsientide osakaal, kellel toimus päästva ravimitähtsuse saavutamise 4 tunni jooksul pärast uuringuravimi esimese annuse manustamist, ja patsientide osakaal, kellel toimus päästva ravimitähtsuse saavutamise 4 tunni jooksul pärast vähemalt kahe annuse manustamist ravimi esimesest 4 annusest. Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast esimese annuse manustamist tähtsuse saavutamise sagedus oluliselt suurem (48 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (16 %); $p < 0,0001$ (joonis 1). Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast vähemalt kahe annuse manustamist esimesest 4 annusest tähtsuse saavutamise sagedus oluliselt suurem (52 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (9 %); $p < 0,0001$. Patsientidel, kelle roe oli ravi algul pehme, rooja konsistents oluliselt ei paranenud.

Kummaski uuringus ei näidanud andmed vanuse või soo mõju ohutusele või efektiivsusele. Mõju rassile ei olnud võimalik analüüsida, sest uuringu populatsioon oli valdavalt valgest rassist (88 %).

Ravivastuse püsivust tõestati uuringus 302, milles tähtsuse saavutamise tekkimise sagedus oli 2-nädalasel topeltpimedal perioodil 1. annusest kuni 7. annuseni ühesugune.

Metüülaltreksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust tõestati ka avatud raviga uuringus 301 alates 2. päevast kuni 4. nädala lõpuni ning kahes avatud jätku-uuringus (301EXT ja 302EXT), milles metüülaltreksoonbromiidi manustati kuni 4 kuu jooksul vastavalt vajadusele (seni ainult 8 patsienti). Uuringutes 301, 301EXT ja 302EXT manustati kokku vastavalt 136, 21 ja 82 patsiendile vähemalt üks avatud annus. Relistori manustati iga 3,2 päeva järel (keskmine annustamisintervall vahemikus 1...39 päeva).

Tähtsuse saavutamise esinemissagedus ravivastusena püsis kõigi jätku-uuringute jooksul neil patsientidel, kes jätkasid ravi.

Neis uuringutes ei sõltunud tähtsuse saavutamise ravivastus metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oluliselt ravi algul kasutatud opioidiannusest. Peale selle ei erinenud metüülaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientidel keskmiselt päevas kasutatud opioidiannus oluliselt lähteannusest. Ei metüülaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientidel valuskoorides võrreldes lähtetasemega kliiniliselt olulisi muutusi ei toimunud.

Toime südame repolarisatsioonile

Topeltpimedas randomiseeritud paralleelrühmaga EKG-uuringus metüülaltreksoonbromiidi ühekordsete subkutaansete annuste (0,15, 0,30 ja 0,50 mg/kg) kasutamise kohta 207 tervel vabatahtlikul ei avastatud märke QT/QTc intervalli pikenemisest ega mõju sekundaarsetele EKG parameetritele ega lainevormide morfoloogiale võrreldes platseeborühmaga ja positiivse kontrollrühmaga (400 mg moksifloksatsiini suukaudne manustamine).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Metüülaltraksoonbromiid imendub kiiresti, kusjuures maksimaalsed kontsentratsioonid ($C_{\max}$) saavutatakse ligikaudu 0,5 tundi pärast subkutaanset manustamist. $C_{\max}$ ja plasmakontsentratsiooni aegkõvera alune pindala suurenevad annusega proportsionaalselt kontsentratsiooni tõustes 0,15 mg/kg-lt kuni 0,5 mg/kg-ni. Subkutaanse annuse 0,30 mg/kg absoluutne biosaadavus moodustab 82 % intravenoosse annuse 0,30 mg/kg biosaadavusest.

Jaotumine

Metüülaltraksoonbromiid jaotub kudedesse mõõdukalt. Jaotusmaht püsikontsentratsiooni tingimustes (V_{ss}) on ligikaudu 1,1 l/kg. Metüülaltraksoonbromiid seondub tasakaaludialüüsi kohaselt inimese plasmavalkudega minimaalselt (11,0 % kuni 15,3 %).

Biotransformatsioon

Metüülaltraksoonbromiidi metabolism inimorganismis toimub tagasihoidlikus ulatuses, lähtudes eristest väljuvast metüülaltraksoonbromiidi metaboliitide kogusest. Esmane metabolismitee näib olevat konverteerumine metüül-6-naltraksooli isomeerideks ja metüülaltraksoonsulfaadiks. Igal metüül-6-naltraksooli isomeeril on mõnevõrra vähem antagonistlikku toimet kui lähteühendil ning plasmas sisaldub neid vaid ligikaudu 8 % ravimiga seotud ainetest. Metüülaltraksoonsulfaat on inaktiivne metaboliit ja selle sisaldus vereplasmas moodustab ligikaudu 25 % ravimiga seotud ainetest. Metüülaltraksoonbromiidi N-demetüülatsioon naltraksooniks ei ole märkimisväärne, moodustades 0,06 % manustatud annusest.

Eritumine

Metüülaltraksoonbromiid elimineerub eelkõige toimeainena muutumatul kujul. Ligikaudu pool annusest eritub uriiniga ja mõnevõrra vähem roojaga. Lõplik poolväärtusaeg $t_{1/2}$ on ligikaudu 8 tundi.

Erigrupid

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustuse mõju süsteemsele kokkupuutele metüülaltraksoonbromiidiga uuriti 8 uuringus osalejatel ChildPugh A ja B raskusastmega, võrreldes tervete uuringus osalejatega. Tulemused ei näidanud maksakahjustuse asjakohast mõju metüülaltraksoonbromiidi kõveraalsele pindalale ega $C_{\max}$ -ile. Raske maksakahjustuse mõju metüülaltraksoonbromiidi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Uuringus erinevate neerupuudulikkuse astmetega vabatahtlikega, kellele manustati ühekordse annusena 0,30 mg/kg metüülaltraksoonbromiidi, avaldas neerupuudulikkus metüülaltraksoonbromiidi eritumisele neerude kaudu märgatavat mõju. Metüülaltraksoonbromiidi neerukliirens vähenes neerukahjustuse suurenedes. Raske neerupuudulikkus vähendas metüülaltraksoonbromiidi neerukliirensit 8 kuni 9 kordselt; selle tulemusena suurenes aga üldine kokkupuude metüülaltraksoonbromiidiga (kõveraalne pindala) ainult 2 korda. $C_{\max}$ oluliselt ei muutunud. Dialüüsi vajavate lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidega uuringuid läbi ei viidud.

Lapsed

Pediaatrilise populatsiooniga uuringuid läbi ei viidud (vt lõik 4.2).

Eakad patsiendid

Uuringus, milles võrreldi intravenoosselt manustatud metüülaltraksoonbromiidi ühekordse ja korduva annuse 24 mg farmakokineetilist profiili tervetel noortel (18...45-aastased, n=10) ja eakatel (65-aastased ja vanemad, n=10) uuringus osalejatel, leiti vanusel olevat vähe mõju kokkupuutele metüülaltraksoonbromiidiga. Eakate keskmine $C_{\max}$ ja kõveraalne pindala püsikontsentratsiooni

tingimustes olid 545 ng/ml ja 412 ng•h/ml, mis oli vastavalt ligikaudu 8,1 % ja 20 % võrra rohkem kui noortel uuringus osalejatel. Seega ei ole vanusest lähtuvalt annuse kohandamine soovitatav.

Sugu

Asjakohaseid soolisi erinevusi ei ole täheldatud.

Kaal

Tervete uuringus osalejate farmakokineetiliste andmete integreeritud analüüs näitas, et kehakaalu järgi kohandatud annuse (mg/kg) puhul kokkupuude metüülalatreksoonbromiidiga kehakaalu suurenedes kasvas. Keskmine kokkupuude metüülalatreksoonbromiidiga annuses 0,15 mg/kg kehakaaluvahemikus 38 kuni 114 kg oli 179 ng•h/ml (vahemik = 139...240 ng•h/ml). Sellist kokkupuudet annuse 0,15 mg/kg puhul võib saavutada annuse korrigeerimise teel kehakaaluga, kasutades kehakaalu 38 kg kuni vähem kui 62 kg puhul annust 8 mg ja kehakaalu 62 kg kuni 114 kg puhul annust 12 mg, mis annab keskmiseks kokkupuuteks 187 ng•h/ml (vahemik = 148...220 ng•h/ml). Peale selle näitas analüüs, et annus 8 mg kehakaalu 38 kg kuni vähem kui 62 kg puhul ja annus 12 mg kehakaalu 62 kg kuni 114 kg puhul vastavad, lähtudes uuringutes 301 ja 302 osalenud patsientide kehakaalu jaotumisest, vastavalt keskmistele annustele 0,16 mg/kg (vahemik = 0,21...0,13 mg/kg) ja 0,16 mg/kg (vahemik = 0,19...0,11 mg/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kantserogeense potentsiaali mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mõningates mittekliinilistes uuringutes koertega täheldati toimeid südamele (Purkinje kiudude aktsioonipotentsiaalide või QTc-intervalli pikenemine). Selle toime mehhanism ei ole teada; näib siiski, et see ei hõlma inimese südame kaaliumiioonide kanalit (hERG).

Relistori subkutaansed süstid annuses 150 mg/kg päevas vähendasid rottidel fertiilsust. Annused kuni 25 mg/kg päevas (18 korda suuremad inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,3 mg/kg puhul) viljakust ega üldist reproduktiivsust ei mõjutanud.

Teratogeensuse kohta rottidel ja küülikutel tõendid puudusid. Relistori subkutaansel süstimisel rottidele annuses 150/100 mg/kg päevas vähenes järglaste kaal; annused kuni 25 mg/kg päevas (18 korda suuremad inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,3 mg/kg puhul) tuhusid, poegimist ega järglaste elulemust ja kasvu ei mõjutanud.

Metüülalatreksoonbromiid eritub rottide rinnapiima.

Uuringud viidi läbi noorrottidel ja koertel. Pärast metüülalatreksoonbromiidi intravenoosset manustamist leiti, et noorrotid olid metüülalatreksooniga seotud toksilisusele tundlikumad kui täiskasvanud rotid. Noorrottidel, kellele manustati metüülalatreksoonbromiidi intravenoosselt 13 nädala jooksul, esines kliinilisi kõrvaltoimeid (konvulsiooni ja düspnoe juhtumeid) annuste (≥ 3 mg/kg päevas) ja kokkupuudete (5,4 korda suuremad täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul) korral, mis jäid alla annustele ja kokkupuudetele, mis põhjustasid samasugust toksilisust täiskasvanud rottidel (20 mg/kg päevas). Kõrvaltoimeid ei esinenud noorrottidel, kellele manustati 1 mg/kg päevas, või täiskasvanud rottidel, kellele manustati 5 mg/kg päevas (vastavalt 1,6 ja 7,8 korda suuremad täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul).

Pärast metüülalatreksoonbromiidi intravenoosset süstimist 13 nädala jooksul täheldati samasugust metüülalatreksooniga seotud toksilisust nii noorkoertel kui ka täiskasvanud koertel. Täiskasvanud ja noorkoertel, kellele anti 20 mg/kg metüülalatreksoonbromiidi päevas, täheldati kliinilisi kõrvaltoimeid, mis viitavad kesknärvisüsteemile mõjuvale toksilisusele ja pikenenud QTc-intervallile. Kõrvaltoimeid ei esinenud noorkoertel ega täiskasvanud koertel, kellele manustati 5 mg/kg päevas (44 korda suurem täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumkloriid
naatrium-kaltsiumedetaat
glütsiinvesinikkloriid
süstevesi
vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks süstel sisaldab 0,4 ml süstelahust.

Läbipaistvast I tüübi klaasist süstel roostevabast terasest nõelaga, plastkolviga ja polüpropüleenist jäiga nõelakattega.

4, 7, 8 ja 10 süstliga pakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. juuli 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. mai 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relistor 12 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,6 ml süstel sisaldab 12 mg metüülalteksoonbromiidi.

1 ml lahust sisaldab 20 mg metüülalteksoonbromiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstimine).

Selge värvitu või helekollane lahus, mis nähtavaid osakesi praktiliselt ei sisalda

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Relistor on näidustatud 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel opioididest põhjustatud kõhukinnisuse raviks, kui lahtistavast ravist ei piisa.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on krooniline valu (välja arvatud kaugelarenenud haigusega palliatiivravi patsiendid)

Metüülalteksoonbromiidi soovituslik annus on 12 mg (0,6 ml lahust) subkutaanselt, manustatuna vastavalt vajadusele vähemalt 4 annust nädalas kuni üks kord iga päev (7 annust nädalas).

Patsientidel tuleb ravi alustamisel Relistoriga lõpetada tavaline lahtistav ravi (vt lõik 5.1).

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelarenenud haigus (palliatiivravi patsiendid)

Metüülalteksoonbromiidi soovituslik annus on 8 mg (0,4 ml lahust) (38...61 kg kaaluvatele patsientidele) või 12 mg (0,6 ml lahust) (62...114 kg kaaluvatele patsientidele).

Tavaliselt manustatakse üks ühekordne annus üle päeva. Olenevalt kliinilisest vajadusest võib manustada annuseid ka pikemate intervallidega.

24-tunnise vahega võib manustada kaks järjestikust annust vaid sel juhul, kui patsiendil ei ole tekkinud ravivastust (soolte tühjenemist) eelmise päeva annusele.

Patsiendid, kes kaaluvad vähem kui 38 kg või rohkem kui 114 kg, peaksid kasutama Relistori viaale, kuna süstliga ei saa manustada täpset soovituslikku annust (mg/kg).

Palliatiivset ravi saavatel patsientidel lisatakse Relistor tavalisele lahtistavale ravile (vt lõik 5.1).

Erigrupid

Eakad patsiendid

Vanusest lähtuvalt ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleb vähendada metüülaltreksoonbromiidi annust 62...114 kg kaaluvate patsientide puhul 12 mg-lt 8 mg-ni (0,4 ml Relistori). Raske neerukahjustusega patsientidel, kelle kehakaal jääb väljapoole vahemikku 62...114 kg (vt lõik 5.2), tuleb annust (mg/kg) vähendada 50 %. Need patsiendid peaksid kasutama Relistori viaale, mitte süstleid. Dialüüsi saavate lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad ja neil patsientidel ei ole soovitatav Relistori kasutada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' aste C) patsientide kohta andmed puuduvad ja neil patsientidel ei ole soovitatav metüülaltreksoonbromiidi kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Metüülaltreksoonbromiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Relistori manustatakse subkutaanse süstina.

Soovitatav on süstekohti rotatsiooni alusel vahetada. Ärge süstige valuliku, verevalumiga, punetava või kõvenenud nahaga piirkonda. Vältige venitus- või muude armidega piirkondi.

Kolm kehapiirkonda, kuhu on soovitatav Relistori süstida, on reie, kõhu ja õlavarre piirkond.

Relistori võib süstida söögiaegadest sõltumatult.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Metüülaltreksoonbromiidi kasutamine on vastunäidustatud teadaoleva või oletatava seedetrakti mehaanilise takistusega, võimaliku korduva takistuse suurenenud riskiga või ägeda kirurgilise kõhuhaigusega patsientidel võimaliku gastrointestinaalse perforatsiooni tõttu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsised ja süvenevad sümptomid

Öelge patsientidele, et nad tõsistest, püsivatest ja/või süvenevatest sümptomitest kohe teavitaksid.

Kui ravi ajal tekib raske või püsiv diarröa, on patsientidel soovitatav katkestada ravi metüülaltreksoonbromiidiga ja pidada nõu oma arstiga.

Opioidide kasutamisega mitteseotud kõhukinnisus

Metüülaltreksoonbromiidi toimet uuriti opioidide kasutamisest põhjustatud kõhukinnisusega patsientidel. Seepärast ei tohi Relistoriga ravida patsiente, kelle kõhukinnisus ei ole seotud opioidide kasutamisega.

Kiire algusega soolte tühjendamine

Kliiniliste uuringute andmete kohaselt võib ravi metüülaltreksoonbromiidiga kutsuda kiiresti (keskmiselt 30 kuni 60 minuti jooksul) esile soolte tühjendamise.

Ravi kestus

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelearenenud haigus
Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud metüülnaltreksoonbromiidi täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelearenenud haigus, kauem kui 4 kuu vältel ja seetõttu tuleb seda kasutada ainult piiratud aja jooksul (vt lõik 5.1).

Maksa- ja neerukahjustus

Metüülnaltreksoonbromiidi ei ole soovitatav manustada patsientidele, kellel on raske maksakahjustus või lõppstaadiumis neerukahjustus, mis vajab dialüüsi (vt lõik 4.2).

Gastrointestinaalsed (GI) seisundid ja GI perforatsioon

Kasutage metüülnaltreksoonbromiidi ettevaatusega gastrointestinaalse trakti olemasoleva või oletatava leiooniga patsientidel.

Metüülnaltreksoonbromiidi kasutamist kolostoomiaga, peritonaalse kateetriga, sopistisega seotud aktiivse haiguse või rooja impaktsiooniga patsientidel ei ole uuritud. Seepärast peab olema Relistori manustamisel neile patsientidele ettevaatlik.

Ravimi turuletulekujärgselt on teatatud patsientidel gastrointestinaalse (GI) perforatsiooni juhtumitest metüülnaltreksoonbromiidi kasutamise järgselt, mis võivad olla seotud mao ja sooletrakti seina struktuurse terviku lokaalse või hajusa vähenemisega (nt peptiline haavandtõbi, pseudoobstruktsioon (Ogilvie sündroom), sopistised, seedetrakti infiltratiivsed pahaloomulised kasvaja või peritonaalmetastaasid. Metüülnaltreksoonbromiidi kasutamisel patsientidel neil juhtudel või seisundite korral, kus on kahjustunud mao ja sooletrakti seina terviklikkus (nt Crohni tõbi), peab arvestama üldist võimalikku kasu ja riski suhet. Patsiente tuleb jälgida raske, püsiva või süveneva kõhuvalu suhtes, nende esinemisel tuleb metüülnaltreksooni kasutamine lõpetada.

Opioidide võõrutusnähud

Metüülnaltreksoonbromiidi ravitud patsientidel on võõrutusnähud sarnased sellele, mida täheldatakse opiaatide ärjätmisel, sealhulgas liighigistamine, külmavärinad, oksendamine, kõhuvalu, palpitatsioonid, punetus. Vere-aju barjääri häiretega patsientidel on suurem risk võõrutusnähtude tekkeks ja/või analgeesia vähenemiseks. Seda tuleb arvestada metüülnaltreksoonbromiidi määramisel sellistele patsientidele.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab, et on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metüülnaltreksoonbromiid ei mõjuta tsütokroom 450 (CYP) isosüümide poolt metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat. Metüülnaltreksoonbromiidi metaboliseerivad minimaalselt CYP isosüümid. *In vitro* metabolismiuuringud näitavad, et metüülnaltreksoonbromiid ei inhibeeri CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP3A4 toimet, kuid on CYP2D6 substraadi mudeli metabolismi nõrk inhibiitor. Kliinilises ravimite koostoime uuringus tervete täiskasvanud meespatsientidega ei mõjutanud metüülnaltreksoonbromiidi subkutaanne annus 0,3 mg/kg oluliselt CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani metabolismi.

Orgaanilise katioonide transporteriga (OCT) seotud potentsiaalset koostoimet metüülnaltreksoonbromiidi ja OCT inhibiitori vahel uuriti 18 tervel uuringus osalejal, võrreldes metüülnaltreksoonbromiidi ühekordse annuse farmakokineetilist profiili enne ja pärast tsimetidiini mitme 400 mg annuse kasutamist. Metüülnaltreksoonbromiidi neerukliirens vähenes pärast tsimetidiini mitme annuse manustamist (31 l/h-lt 18 l/h-ni). Selle tulemusena vähenes aga veidi üldkliirens (107 l/h-lt 95 l/h-ni). Seega ei täheldatud enne ja pärast tsimetidiini mitme annuse manustamist märkimisväärset muutust metüülnaltreksoonbromiidi kõveraalus pindalas lisaks C_{max} -ile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Metüülaltreksoonbromiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on näidanud suurtes annustes kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Metüülaltreksoonbromiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas metüülaltreksoonbromiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on metüülaltreksoonbromiid rinnapiima imendunud. Tuleb otsustada, kas jätkata imetamist või see katkestada või jätkata ravi metüülaltreksoonbromiidiga või see katkestada, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja metüülaltreksoonbromiidiga ravimise kasulikkust emale.

Fertiilsus

Subkutaansed Relistori süstid annuses 150 mg/kg päevas vähendasid rottide fertiilsust. Annused kuni 25 mg/kg päevas (18-kordne ekspositsioon [AUC] võrreldes subkutaanse 0,3 mg/kg annusega inimestel) ei mõjutanud fertiilsust ega üldist reproduktiivset võimekust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metüülaltreksoonil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Võib tekkida peeringlus, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamad kõrvaltoimed kõikidel metüülaltreksoonbromiidi kasutanud patsientidel platseebo-kontrollitud uuringute kõikidel etappidel olid kõhuvalu, iiveldus, diarröa ja kõhupuhitus. Need reaktsioonid olid üldjuhul kerged või mõõdukad.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Närvisüsteemi häired

Sage: peeringlus

Sage: opioidide ärajätusarnased sümptomid (külmavärinad, treemor, nohu, kahanahk, õhetus, südamepekslemine, liigihigistamine, oksendamine, kõhuvalu)

Seedetrakti häired

Teadmata: gastrointestinaalne perforatsioon (vt lõik 4.4)

Sage: oksendamine

Väga sage: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, kõhupuhitus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: süstekoha reaktsioonid (nt kipitus, kõrvetustunne, valu, punetus, ödeem)

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus täheldati seoses annuse 0,64 mg/kg manustamisega intravenoosse boolussüstina ortostaatilist hüpotensiooni.

Üleannustamise korral tuleb jälgida patsienti ortostaatilise hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja neist arstile teatada. Vajaduse korral tuleb alustada ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõhukinnisuse vastased ained, perifeersed opioid-retseptori antagonistid, ATC-kood: A06AH01

Toimemehhanism

Metüülalnalteksoonbromiid on müü-opioidretseptoritega seondumise selektiivne antagonist. *In vitro* uuringute kohaselt on metüülalnalteksoonbromiid müü-opioidretseptori antagonist (inhibeerimiskonstant $[K_i]=28$ nM), millel on 8 korda väiksem tugevus kappa-opioidretseptorite suhtes ($K_i=230$ nM) ja palju väiksem afiinsus delta-opioidretseptorite suhtes.

Metüülalnalteksoonbromiidi kui kvaternaarse amiini võime läbida hematoentsefaalset barjääri on piiratud. See võimaldab metüülalnalteksoonbromiidil toimida perifeerse toimega müüopioidantagonistina sellistes kudedes nagu seedetrakt, mõjutamata opioidide valuvaigistavat toimet kesknärvisüsteemile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on krooniline mittekasvajaline valu

Metüülalnalteksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust opioididest põhjustatud kõhukinnisusega patsientide, kellel on krooniline mittekasvajaline valu, ravis demonstreeriti randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus (uuring 3356). Patsientide vanuse mediaan oli selles uuringus 49 aastat (vahemik 23...83), 60% olid naised. Enamiku patsientide põhidiagnoos oli seljavalu.

Uuringus 3356 võrreldi 4-nädalast ravi metüülalnalteksoonbromiidi 12 mg-ga üks kord päevas ja metüülalnalteksoonbromiidi 12 mg-ga üle päeva platseeboga. 4-nädalasele topeltpimedale perioodile järgnes 8-nädalane avatud periood, mille kestel kasutati metüülalnalteksoonbromiidi vastavalt vajadusele, aga mitte sagedamini kui üks kord päevas. Topeltpimedas perioodis ravitud patsientide koguarv oli 460 (12 mg metüülalnalteksoonbromiidi üks kord päevas – n=150, 12 mg metüülalnalteksoonbromiidi üle päeva – n=148, platseebo – n=162). Patsientide anamneesis oli krooniline mittekasvajaline valu ning nad võtsid püsivalt opioide ekvivalentselt vähemalt 50 mg suukaudse morfiiniga päeva kohta. Patsientidel oli opioididest põhjustatud kõhukinnisus (<3 päästeravimivaba istet nädala kohta sõelumise perioodi kestel). Patsiendid pidid katkestama kogu eelneva lahtistava ravi.

Esimene esmastest tulemusnäitajatest oli patsientide, kes saavutasid 4 tunni jooksul alates esmakordsest ravimiannuse manustamisest päästeravimivaba iste (PI), osakaal ja teine – topeltipimeda faasis 4 tunni jooksul mis tahes PI-ni viinud aktiivsete süstide protsent. PI defineeriti kui iste, mis saavutati eelneva 24 tunni jooksul lahtisteid kasutamata.

Patsientide, kes saavutasid 4 tunni jooksul pärast esimest annust PI, osakaal oli 34,2% kombineeritud metüülalaltreksoonbromiidi grupis ja 9,9% platseebogrupis ($p < 0,001$). Keskmise, 4 tunni jooksul mis tahes PI-ni viinud protsent oli metüülalaltreksoonbromiidi puhul 28,9% ja 30,2% vastavalt üks kord päevas ja üle päeva manustanud gruppides ning 9,4% ja 9,3% vastavates platseebogruppides ($p < 0,001$).

Teisene võtmetulemusnäitaja – nädalase PI-de arvu kohandatud keskmine muutus võrreldes baasjoonega – oli 4-nädalase topeltipimeda perioodi kestel 3,1 metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üks kord päevas manustanud ravigrupis, 2,1 metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üle päeva manustanud ravigrupis ning 1,5 platseebo ravigrupis. Erinevus 1,6 PI-d nädala kohta metüülalaltreksoonbromiidi 12 mg üks kord päevas manustanud ja platseebot manustanud gruppide vahel on statistiliselt oluline ($p < 0,001$) ja kliiniliselt tähenduslik.

Teine teisene tulemusnäitaja hindas patsientide, kelle puhul oli nädala kohta ≥ 3 PI-d, osakaalu 4-nädalase topeltipimeda faasi jooksul. See saavutati 59% patsientidest, kes said 12 mg metüülalaltreksooni üks kord päevas ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga); 61% nendest, kes said seda üle päeva ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga), ja 38% platseeboga ravitud patsientidest. Lisaanalüüsiga hinnati patsientide, kes saavutasid nädala kohta ≥ 3 täielikku PI-d ja vähemalt 3 ravinädalal 4-st kordade arvu suurenemise – ≥ 1 täielikku PI-d nädala kohta, protsenti. See saavutati 28,7% patsientidest, kes said 12 mg metüülalaltreksooni üks kord päevas ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga); 14,9% nendest, kes said seda üle päeva ($p = 0,012$ võrreldes platseeboga), ja 6,2% platseeboga ravitud patsientidest.

Ei leitud tõendeid, et sugu oleks ohutuse või efektiivsuse seisukohast eristav tegur. Rassi mõju ei olnud võimalik analüüsida, kuna uuringugrupi enamuse moodustasid europiidid (90%). Päevase opioidiannuse mediaan ei varieerunud olulisel määral baasjoonest ei metüülalaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientide hulgas.

Valutugevuse osas ei leitud kliiniliselt olulisi muutusi ei metüülalaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientide hulgas.

Metüülalaltreksoonbromiidi kasutamist opioididest põhjustatud kõhukinnisuse ravis kauem kui 48 nädala vältel ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

Opioididest põhjustatud kõhukinnisus täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelarenenud haigus
Metüülalaltreksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust opioididest põhjustatud kõhukinnisuse ravis palliatiivset ravi saavatel patsientidel tõestati kahes randomiseeritud, topeltipimedas platseebo-kontrolliga uuringus. Neis uuringutes oli patsientide mediaalne vanus 68 aastat (vahemikus 21...100); 51 % neist olid naised. Mõlemas uuringus oli patsientidel kaugelarenenud, surmaga lõppev haigus ja jäänud vähe elada, kusjuures enamikul neist oli primaarseks diagnoosiks ravimatu vähk; muud primaarsed diagnoosid olid lõppstaadiumis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus/emfüseem, südame ja veresoonehaigus/südamepuudulikkus, Alzheimeri tõbi/dementsus, HIV/AIDS või muu kaugelarenenud haigus. Patsientidel oli tekkinud enne skriinimist opioididest põhjustatud kõhukinnisus, mida määratleti kas <3 soolte tühjendamisenähtet nädalal või soolte tühjendamise puudumisenäht >2 päeva.

Uuringus 301 võrreldi metüülalaltreksoonbromiidi ühekordset topeltipimedat subkutaanset annust 0,15 mg/kg või 0,3 mg/kg platseeboga. Topeltipimedale annusele järgnes 4-nädalane avatud annustamisperiood, mille jooksul metüülalaltreksoonbromiidi võis vajaduse korral kasutada mitte sagedamini kui 1 annus 24 tunni jooksul. Mõlema uuringu vältel jätkasid patsiendid oma tavalist lahtistava ravi skeemi. Topeltipimedal perioodil raviti kokku 154 patsienti (metüülalaltreksoonbromiid 0,15 mg/kg, $n=47$, metüülalaltreksoonbromiid 0,3 mg/kg, $n=55$, platseebo $n=52$). Primaarne

tulemusnäitaja oli 4 tunni jooksul pärast uuringuravimi topeltipimeda annuse manustamist päästva lahtisti kasutamisetä laksatsiooni saavutanud patsientide osakaal. Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast topeltipimeda annuse manustamist laksatsiooni sagedus oluliselt suurem (0,15 mg/kg puhul 62 % ja 0,3 mg/kg puhul 58 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (14 %); $p < 0,0001$ igal annusel võrreldes platseeboga.

Uuringus 302 võrreldi 2 nädala jooksul üle päeva manustatavaid metüülaltreksoonbromiidi topeltipimedaid subkutaanseid annuseid platseeboga. Esimesel nädalal (1., 3., 5., 7. päev) said patsiendid kas 0,15 mg/kg metüülaltreksoonbromiidi või platseebot. Teisel nädalal võis patsiendile määratud annust suurendada 0,30 mg/kg-ni, kui patsiendil oli olnud kuni 8. päevani 2 või vähem päästva ravimitä laksatsiooni. Patsiendile määratud annust võis igal ajal taluvuse tõttu vähendada. Analüüsiti 133 (62 metüülaltreksoonbromiidi, 71 platseebot) patsiendi andmeid. 2 primaarset tulemusnäitajat olid järgmised: patsientide osakaal, kellel toimus päästva ravimitä laksatsioon 4 tunni jooksul pärast uuringuravimi esimese annuse manustamist, ja patsientide osakaal, kellel toimus päästva ravimitä laksatsioon 4 tunni jooksul pärast vähemalt kahe annuse manustamist ravimi esimesest 4 annusest. Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast esimese annuse manustamist laksatsiooni sagedus oluliselt suurem (48 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (16 %); $p < 0,0001$ (joonis 1). Metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oli 4 tunni jooksul pärast vähemalt kahe annuse manustamist esimesest 4 annusest laksatsiooni sagedus oluliselt suurem (52 %) kui platseeboga ravitud patsientidel (9 %); $p < 0,0001$. Patsientidel, kelle roe oli ravi algul pehme, rooja konsistents oluliselt ei paranenud.

Kummaski uuringus ei näidanud andmed vanuse või soo mõju ohutusele või efektiivsusele. Mõju rassile ei olnud võimalik analüüsida, sest uuringu populatsioon oli valdavalt valgest rassist (88 %).

Ravivastuse püsivust tõestati uuringus 302, milles laksatsioonina ravivastuse tekkimise sagedus oli 2-nädalasel topeltipimedal perioodil 1. annusest kuni 7. annuseni ühesugune.

Metüülaltreksoonbromiidi efektiivsust ja ohutust tõestati ka avatud raviga uuringus 301 alates 2. päevast kuni 4. nädala lõpuni ning kahes avatud jätku-uuringus (301EXT ja 302EXT), milles metüülaltreksoonbromiidi manustati kuni 4 kuu jooksul vastavalt vajadusele (seni ainult 8 patsienti). Uuringutes 301, 301EXT ja 302EXT manustati kokku vastavalt 136, 21 ja 82 patsiendile vähemalt üks avatud annus. Relistori manustati iga 3,2 päeva järel (keskmine annustamisintervall vahemikus 1...39 päeva).

Laksatsiooni esinemissagedus ravivastusena püsis kõigi jätku-uuringute jooksul neil patsientidel, kes jätkasid ravi.

Neis uuringutes ei sõltunud laksatsiooniline ravivastus metüülaltreksoonbromiidiga ravitud patsientidel oluliselt ravi algul kasutatud opioidiannusest. Peale selle ei erinenud metüülaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientidel keskmiselt päevas kasutatud opioidiannus oluliselt lähteannusest. Ei metüülaltreksoonbromiidiga ega platseeboga ravitud patsientidel valuskoorides võrreldes lähtetasemega kliiniliselt olulisi muutusi ei toimunud.

Toime südame repolarisatsioonile

Topeltipimedas randomiseeritud paralleelrühmaga EKG-uuringus metüülaltreksoonbromiidi ühekordsete subkutaansete annuste (0,15, 0,30 ja 0,50 mg/kg) kasutamise kohta 207 tervel vabatahtlikul ei avastatud märke QT/QTc intervalli pikenedamisest ega mõju sekundaarsetele EKG parameetritele ega lainevormide morfoloogiale võrreldes platseeborühmaga ja positiivse kontrollrühmaga (400 mg moksifloksatsiini suukaudne manustamine).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Metüülaltreksoonbromiid imendub kiiresti, kusjuures maksimaalsed kontsentratsioonid ($C_{\max}$) saavutatakse ligikaudu 0,5 tundi pärast subkutaanset manustamist. $C_{\max}$ ja plasmakontsentratsiooni aegkõvera alune pindala suurenevad annusega proportsionaalselt kontsentratsiooni tõustes 0,15 mg/kg-lt kuni 0,5 mg/kg-ni. Subkutaanse annuse 0,30 mg/kg absoluutne biosaadavus moodustab 82% intravenoosse annuse 0,30 mg/kg biosaadavusest.

Jaotumine

Metüülaltreksoonbromiid jaotub kudedesse mõõdukalt. Jaotusmaht püsikontsentratsiooni tingimustes (V_{ss}) on ligikaudu 1,1 l/kg. Metüülaltreksoonbromiid seondub tasakaaludialüüsi kohaselt inimese plasmavalkudega minimaalselt (11,0 % kuni 15,3 %).

Biotransformatsioon

Metüülaltreksoonbromiidi metabolism inimorganismis toimub tagasihoidlikus ulatuses, lähtudes eritistega väljuvast metüülaltreksoonbromiidi metaboliitide kogusest. Esmane metabolismitee näib olevat konverteerumine metüül-6-naltreksooli isomeerideks ja metüülaltreksoonsulfaadiks. Igal metüül-6-naltreksooli isomeeril on mõnevõrra vähem antagonistlikku toimet kui lähteühendil ning plasmas sisaldub neid vaid ligikaudu 8% ravimiga seotud ainetest. Metüülaltreksoonsulfaat on inaktiivne metaboliit ja selle sisaldus vereplasmas moodustab ligikaudu 25 % ravimiga seotud ainetest. Metüülaltreksoonbromiidi N-demetüülatsioon naltreksooniks ei ole märkimisväärne, moodustades 0,06 % manustatud annusest.

Eritumine

Metüülaltreksoonbromiid elimineerub eelkõige toimeainena muutumatul kujul. Ligikaudu pool annusest eritub uriiniga ja mõnevõrra vähem roojaga. Lõplik poolväärtusaeg $t_{1/2}$ on ligikaudu 8 tundi.

Erigrupid

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustuse mõju süsteemsele kokkupuutele metüülaltreksoonbromiidiga uuriti 8 uuringus osalejatel ChildPugh A ja B raskusastmega, võrreldes tervete uuringus osalejatega. Tulemused ei näidanud maksakahjustuse asjakohast mõju metüülaltreksoonbromiidi kõveraalsele pindalale ega $C_{\max}$ -ile. Raske maksakahjustuse mõju metüülaltreksoonbromiidi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Uuringus erinevate neerupuudulikkuse astmetega vabatahtlikega, kellele manustati ühekordse annusena 0,30 mg/kg metüülaltreksoonbromiidi, avaldas neerupuudulikkus metüülaltreksoonbromiidi eritumisele neerude kaudu märgatavat mõju. Metüülaltreksoonbromiidi neerukliirens vähenes neerukahjustuse suurenedes. Raske neerupuudulikkus vähendas metüülaltreksoonbromiidi neerukliirensit 8 kuni 9 kordselt; selle tulemusena suurenes aga üldine kokkupuude metüülaltreksoonbromiidiga (kõveraalne pindala) ainult 2 korda. $C_{\max}$ oluliselt ei muutunud. Dialüüsi vajavate lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidega uuringuid läbi ei viidud.

Lapsed

Pediaatrilise populatsiooniga uuringuid läbi ei viidud (vt lõik 4.2).

Eakad patsiendid

Uuringus, milles võrreldi intravenoosselt manustatud metüülaltreksoonbromiidi ühekordse ja korduva annuse 24 mg farmakokineetilist profiili tervetel noortel (18...45-aastased, n=10) ja eakatel (65-aastased ja vanemad, n=10) uuringus osalejatel, leiti vanusel olevat vähe mõju kokkupuutele metüülaltreksoonbromiidiga. Eakate keskmine $C_{\max}$ ja kõveraalne pindala püsikontsentratsiooni tingimustes olid 545 ng/ml ja 412 ng•h/ml, mis oli vastavalt ligikaudu 8,1 % ja 20 % võrra rohkem kui noortel uuringus osalejatel. Seega ei ole vanusest lähtuvalt annuse kohandamine soovitatav.

Sugu

Asjakohaseid soolisi erinevusi ei ole täheldatud.

Kaal

Tervete uuringus osalejate farmakokineetiliste andmete integreeritud analüüs näitas, et kehakaalu järgi kohandatud annuse (mg/kg) puhul kokkupuude metüülaltreksoonbromiidiga kehakaalu suurenedes kasvas. Keskmise kokkupuude metüülaltreksoonbromiidiga annuses 0,15 mg/kg kehakaaluvahemikus 38 kuni 114 kg oli 179 ng•h/ml (vahemik = 139...240 ng•h/ml). Sellist kokkupuudet annuse 0,15 mg/kg puhul võib saavutada annuse korrigeerimise teel kehakaaluga, kasutades kehakaalu 38 kg kuni vähem kui 62 kg puhul annust 8 mg ja kehakaalu 62 kg kuni 114 kg puhul annust 12 mg, mis annab keskmiseks kokkupuuteks 187 ng•h/ml (vahemik = 148...220 ng•h/ml). Peale selle näitas analüüs, et annus 8 mg kehakaalu 38 kg kuni vähem kui 62 kg puhul ja annus 12 mg kehakaalu 62 kg kuni 114 kg puhul vastavad, lähtudes uuringutes 301 ja 302 osalenud patsientide kehakaalu jaotumisest, vastavalt keskmistele annustele 0,16 mg/kg (vahemik = 0,21...0,13 mg/kg) ja 0,16 mg/kg (vahemik = 0,19...0,11 mg/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kantserogeense potentsiaali mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mõningates mittekliinilistes uuringutes koertega täheldati toimeid südamele (Purkinje kiudude aktsioonipotentsiaalide või QTc-intervalli pikenemine). Selle toime mehhanism ei ole teada; näib siiski, et see ei hõlma inimese südame kaaliumiioonide kanalit (hERG).

Relistori subkutaansed süstid annuses 150 mg/kg päevas vähendasid rottidel fertiilsust. Annused kuni 25 mg/kg päevas (18 korda suuremad inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,3 mg/kg puhul) viljakust ega üldist reproduktiivsust ei mõjutanud.

Teratogeensuse kohta rottidel ja küülikutel tõendid puudusid. Relistori subkutaansel süstimisel rottidele annuses 150/100 mg/kg päevas vähenes järglaste kaal; annused kuni 25 mg/kg päevas (18 korda suuremad inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,3 mg/kg puhul) tuhusid, poegimist ega järglaste elulemust ja kasvu ei mõjutanud.

Metüülaltreksoonbromiid eritub rottide rinnapiima.

Uuringud viidi läbi noorrottidel ja koertel. Pärast metüülaltreksoonbromiidi intravenoosset manustamist leiti, et noorrotid olid metüülaltreksooniga seotud toksilisusele tundlikumad kui täiskasvanud rotid. Noorrottidel, kellele manustati metüülaltreksoonbromiidi intravenoosselt 13 nädala jooksul, esines kliinilisi kõrvaltoimeid (konvulsiooni ja düspnoe juhtumeid) annuste (≥ 3 mg/kg päevas) ja kokkupuudete (5,4 korda suuremad täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul) korral, mis jäid alla annustele ja kokkupuudetele, mis põhjustasid samasugust toksilisust täiskasvanud rottidel (20 mg/kg päevas). Kõrvaltoimeid ei esinenud noorrottidel, kellele manustati 1 mg/kg päevas, või täiskasvanud rottidel, kellele manustati 5 mg/kg päevas (vastavalt 1,6 ja 7,8 korda suuremad täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul).

Pärast metüülaltreksoonbromiidi intravenoosset süstimist 13 nädala jooksul täheldati samasugust metüülaltreksooniga seotud toksilisust nii noorkoertel kui ka täiskasvanud koertel. Täiskasvanud ja noorkoertel, kellele anti 20 mg/kg metüülaltreksoonbromiidi päevas, täheldati kliinilisi kõrvaltoimeid, mis viitavad kesknärvisüsteemile mõjuvale toksilisusele ja pikenenud QTc-intervallile. Kõrvaltoimeid ei esinenud noorkoertel ega täiskasvanud koertel, kellele manustati 5 mg/kg päevas (44 korda suurem täiskasvanud inimeste ekspositsioonist [AUC] subkutaanse annuse 0,15 mg/kg puhul).

Relistori kasutamisega ei ole kantserogeensuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumkloriid
naatrium-kaltsiumedetaat
glütsiinvesinikkloriid
süstevesi
vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks süstel sisaldab 0,6 ml süstelahust.

Läbipaistvast I tüübi klaasist süstel roostevabast terasest nõelaga, plastkolviga ja polüpropüleenist jäiga nõelakattega.

4, 7, 8 ja 10 süstliga pakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. juuli 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. mai 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusuaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusuaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST VÄLISKARBIL (1 VIAALI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 12 mg/0,6 ml süstelahus
Metüülaltraksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,6 ml viaal sisaldab 12 mg metüülaltraksoonbromiidi.
1 ml lahust sisaldab 20 mg metüülaltraksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 viaal 0,6 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TEKST VÄLISKARBIL (2 VIAALI PUHUL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relistor 12 mg/0,6 ml süstelahus
Metüülnaltreksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,6 ml viaal sisaldab 12 mg metüülnaltreksoonbromiidi.
1 ml lahust sisaldab 20 mg metüülnaltreksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

2 viaali 0,6 ml kaasas 2 steriilset 1 ml süstalt sissetõmmatava süstelanõelaga ja 4 alkoholilappi
2 viaali 0,6 ml kaasas 2 steriilset 1 ml süstalt kattega süstenõelaga ja 4 alkoholilappi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/002 sissetõmmatav nõel
EU/1/08/463/012 kattega nõel

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TEKST VÄLISKARBIL (7 VIAALI PUHUL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relistor 12 mg/0,6 ml süstelahus
Metüülaltraksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,6 ml viaal sisaldab 12 mg metüülaltraksoonbromiidi.
1 ml lahust sisaldab 20 mg metüülaltraksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

7 viaali 0,6 ml kaasas 7 steriilset 1 ml süstalt sissetõmmatava süstenõelaga ja 14 alkoholilappi
7 viaali 0,6 ml kaasas 7 steriilset 1 ml süstalt kattega süstenõelaga ja 14 alkoholilappi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/003 sissetömmatav nõel
EU/1/08/463/013 kattega nõel

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL (SÜSTLI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 8 mg süstelahus süstlis
Metüülaltraksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 8 mg metüülaltraksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

RELISTOR 8 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL (SÜSTLI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 8 mg süstelahus süstlis

Metüülaltraksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 8 mg metüülaltraksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

7 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RELISTOR 8 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL (SÜSTLI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 8 mg süstelahus süstlis
Metüülaltraksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 8 mg metüülaltraksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

8 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RELISTOR 8 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL (SÜSTLI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 8 mg süstelahus süstlis

Metüülaltraksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 8 mg metüülaltraksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

10 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RELISTOR 8 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL (SÜSTLI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 12 mg süstelahus süstlis
Metüülaltnalkreksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,6 ml süstel sisaldab 12 mg metüülaltnalkreksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoidasüstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RELISTOR 12 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL (SÜSTLI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 12 mg süstelahus süstlis
Metüülaltraksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,6 ml süstel sisaldab 12 mg metüülaltraksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

7 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

RELISTOR 12 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL (SÜSTLI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 12 mg süstelahus süstlis
Metüülaltnalksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,6 ml süstel sisaldab 12 mg metüülaltnalksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

8 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RELISTOR 12 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL (SÜSTLI PUHUL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relistor 12 mg süstelahus süstlis
Metüülaltnalksoonbromiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,6 ml süstel sisaldab 12 mg metüülaltnalksoonbromiidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

10 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/463/011

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

RELISTOR 12 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE KAANE ETIKETI TEKST (SÜSTLI PUHUL)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relistor 12 mg süstelahus süstlis

Metüülaltnaltreksoonbromiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bausch Health Ireland Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Subkutaanne (SC)

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

0,6 ml lahust (12 mg metüülaltnaltreksoonbromiidi)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Relistor 8 mg Süstevedelik
Metüülnaltreksoonbromiid
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

ALUSE KAANE ETIKETI TEKST (SÜSTLI PUHUL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relistor 8 mg süstelahus süstlis

Metüülaltnaltreksoonbromiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bausch Health Ireland Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Subkutaanne (SC)

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

0,4 ml lahust (8 mg metüülaltnaltreksoonbromiidi)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Relistor 12 mg süstevedelik
Metüülnaltreksoonbromiid
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

VAHEKARBI ETIKETI TEKST (VIAALI PUHUL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relistor 12 mg/0,6 ml süstelahus

Metüülalatreksoonbromiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bausch Health Ireland Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Relistor 12 mg/0,6 ml süstelahus

Metüülaltraksoonbromiid
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,6 ml lahust (12 mg metüülaltraksoonbromiidi)

6. MUU

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Relistor 12 mg/0,6 ml süstelahus Metüülaltréksoonbromiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Relistor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Relistori kasutamist
3. Kuidas Relistori kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Relistori säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Relistor ja milleks seda kasutatakse

Relistor sisaldab toimeainena metüülaltréksoonbromiidi, mis blokeerib soolestikku mõjutavate opioidvaluvaigistite kõrvalmõjud.

Selle ravitakse kõhukinnisust, mida põhjustavad mõõduka kuni tugeva valu puhul kasutatavad ravimid, mida nimetatakse opioidideks (näiteks morfiin või kodeiin). Seda kasutatakse kui muud kõhukinnisuse puhul kasutatavad ravimid, mida kutsutakse laksatiivideks, ei ole piisavalt aidanud. Opioidide määrab teile raviks arst. Teie arst ütleb teile, kas peate selle ravimi kasutamise alustades ravi seniste tavaliste laksatiivsete ravimitega katkestama või jätkama.

Käesolev ravim on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel (alates 18 aasta vanusest).

2. Mida on vaja teada enne Relistori kasutamist

Ärge kasutage Relistori

- kui olete metüülaltréksoonbromiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui leiate või teie arst leiab, et teil on varasemalt olnud või on soolesulgus või kui teie soole seisundi tõttu (arsti diagnoosi põhjal) on vaja teha kiiresti operatsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Relistori kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui teil esineb tõsiseid kõhuga seotud sümptomeid, mis püsivad või halvenevad, võtke kohe ühendust oma arstiga, kuna need võivad olla soole seina kujuneva augu (soolemulgustuse) sümptomid. Vt lõik 4
- kui teil on Crohn'i tõbi või mao-sooletrakti haavand
- kui teil on vahetult pärast Relistori võtmist halb enesetunne, oksendamine, värinad, higistamine, kõhuvalu ja/või kiire pulss, siis rääkige sellest oma arstile
- kui teil on raskekujuline maksa- või neeruhaigus
- kui teil tekib raske või püsiv kõhulahtisus (sage vesine roe), katkestage ravi ja pöörduge kohe arsti poole
- tähtis on olla tualeti lähedal, tagades vajaduse korral abi kättesaadavuse, kuna soolte tühjendamine võib alata 30 minuti jooksul pärast ravimi süstimist

- palun rääkige arstile, kui teil on kõhuvalu, mis püsib, iiveldus (ebamugavustunne) või oksendamine (öökimine), mida varem ei esinenud või mis süveneb
- palun rääkige samuti arstile, kui teil on kolostoomia, kõhus voolik (peritoneaalne kateeter) või te põete sopistisega seotud haigust või rooja kõvenemist, kuna käesolevat ravimit tuleb sellistel puhkudel ettevaatlikult kasutada
- Kui te saate oma kaugelearenenud haiguse tõttu toetavat ravi, kasutatakse käesolevat ravimit ainult piiratud aja jooksul, mis on tavaliselt lühem kui 4 kuud.
- Käesoleva ravimiga ei tohi ravida patsiente, kelle kõhukinnisus ei ole seotud opioidide kasutamisega. Rääkige arstile, kui teil esines kõhukinnisust enne opioidide võtmist (valu vaigistamiseks).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ega noorukitele, kuna võimalikud riskid ja kasu ei ole teada.

Muud ravimid ja Relistor

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib lubada teil kasutada ka teisi, sealhulgas kõhukinnisusevastaseid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Metüülalntreksoonbromiidi mõju rasedusele ei ole teada. Teie arst otsustab, kas te võite raseduse ajal Relistori kasutada.

Käesoleva ravimi kasutamise ajal ei tohi imetada last, kuna ei ole teada, kas metüülalntreksoonbromiid imendub rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pearinglus on käesoleva ravimi sage kõrvaltoime. See võib mõjutada teie võimet autot juhtida ning masinaid käsitseda.

Oluline teave mõningate Relistori koostisainete suhtes

Ravimi annus sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ning on seega sisuliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Relistori kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus pikaajalise valuga patsientidele (välja arvatud patsiendid, kes saavad kaugelearenenud haiguse tõttu toetavat ravi) on 12 mg (0,6 ml lahust) nahaaluseli, manustatuna vastavalt vajadusele vähemalt 4 annust nädalas kuni üks kord iga päev (7 annust nädalas).

Soovitav annus patsientidele, kes saavad kaugelearenenud haiguse tõttu toetavat ravi, on 8 mg metüülalntreksoonbromiidi (0,4 ml lahust) 38...61 kg kaaluvatele patsientidele või 12 mg (0,6 ml lahust) 62...114 kg kaaluvatele patsientidele. Annus manustatakse iga 48 tunni (kahe päeva) järel nahaaluse süstina.

Annuse suuruse määrab arst.

Käesolevat ravimit manustatakse nahaaluse süstina (subkutaanselt) kas 1) reie, 2) kõhu või 3) õlavarre piirkonda (kui ei süstita iseendale) (vt "JUHISED RELISTORI ETTEVALMISTAMISEKS JA SÜSTIMISEKS" käesoleva pakendi infolehe lõpus).

Teil võib alata soolte tühjendamine mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast süsti; seepärast on soovitatav olla tualeti või siibri lähedal.

Kui te kasutate Relistori rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate seda ravimit rohkem kui ette nähtud (kas süstides korraga liiga palju või tehes 24 tunni jooksul mitu süsti), võite püsti tõustes tunda pearinglust, seega pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Relistori kasutada

Kui jätate annuse vahele, küsige niipea kui võimalik nõu oma arstilt või apteekrilt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Relistori kasutamise

Kui te tahate selle ravimi kasutamise lõpetada, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Relistori kasutaval patsientidel on teatatud sooleseina mulgustumisest (gastrointestinaalne perforatsioon). Olemasolevate andmete põhjal ei saa öelda, kui sageli seda juhtub. Kui teil tekib kõhuvalu, mis on tugev või ei lähe ära, lõpetage selle ravimi kasutamine ja helistage koheselt oma arstile.

Järgnevad kõrvaltoimed on sagedased ja võivad esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest. Kui te kogete ükskõik millist neist sümptomitest, mis on kas väga tugevad või ei lähe ära, siis pöörduge oma arsti poole:

- kõhuvalu
- iiveldus
- diarröa (sage vesine kõhulahtisus)
- kõhupuhitus

Muud sagedased kõrvaltoimed, mis võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest:

- pearinglus
- opioidide ärajätusarnased sümptomid (mis tahes järgnevatest: külmatunne, värisemine, nohu, higistamine, kananahk, õhetus, südamepekslemine)
- süstekoha reaktsioon (nt kipitustunne, kõrvetustunne, valu, punetus, turse)
- oksendamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Relistori säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Kasutage käesolevat ravimit ainult sel juhul, kui lahus on selge ja värvitu või helekollane ega sisalda helbeid ega osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Relistor sisaldab

- Toimeaine on metüülaltréksoonbromiid. Iga 0,6 ml viaal sisaldab 12 mg metüülaltréksoonbromiidi. 1 ml lahust sisaldab 20 mg metüülaltréksoonbromiidi.
- Abiained on: naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Relistor välja näeb ja pakendi sisu

Relistor on süstelahus. See on selge ja värvitu või helekollane ega sisalda helbeid ega osakesi.

Üks viaal sisaldab 0,6 ml lahust.

Ravimit turustatakse järgmistes pakendites:

Üks viaal

- Pakend, milles on 2 viaali, 2 süstimissüstalt sissetõmmatava süstenõelaga ja 4 alkoholilappi (st 2 sisekarpi).
- Pakend, milles on 7 viaali, 7 süstimissüstalt sissetõmmatava süstenõelaga ja 14 alkoholilappi (st 7 sisekarpi).
- Pakend, milles on 2 viaali, 2 süstimissüstalt kattega süstenõelaga ja 4 alkoholilappi (st 2 sisekarpi).
- Pakend, milles on 7 viaali, 7 süstimissüstalt kattega süstenõelaga ja 14 alkoholilappi (st 7 sisekarpi).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootjad

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

PATSIENDI KONTROLL-LOEND

Selles jaotises on esitatud olulised küsimused, millele peate vastama enne Relistori kasutamist ja Relistori kasutamise ajal.

Kui vastate oma ravimi kasutamise ajal mõnele järgmistest küsimustest eitavalt, võtke ühendust arsti, õe või apteekriga.

1. Kas kasutate oma haiguse raviks opioide (näiteks morfiini või kodeiini)?
2. Kas viimasest sooletühjendusest on möödunud 48 tundi või rohkem?
3. Kas tunnete iseenda süstimise tehnikat või olete seda oma arstiga (või õe või apteekriga) arutanud?
4. Kas olete tualeti kasutamiseks piisavalt liikuv või teid aitab hooldaja?
5. Kas teil on kohaliku meditsiiniõe või tervisekeskuse kontaktnumber?

JUHISED RELISTORI ETTEVALMISTAMISEKS JA SÜSTIMISEKS

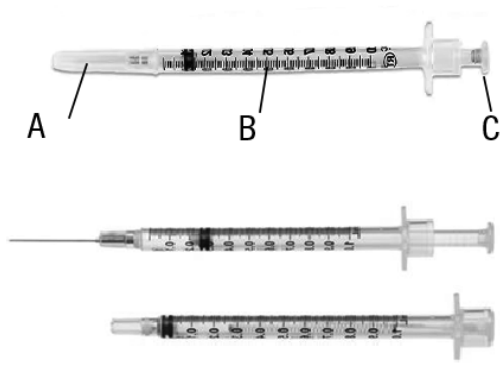
Sissejuhatus

Saadaval on järgmised pakendid:~

- Ilma süstlata pakend – see ei ole varustatud süstimisüstla ja alkoholilappidega, need tuleb hankida eraldi.
- Pakend, mis sisaldab süstalt koos sissetõmmatava süstenõela ja alkoholilappidega.
- Pakend, mis sisaldab süstalt koos kattega süstenõelaga ja alkoholilappidega.

Sissetõmmatava süstenõela või kattega süstenõelaga süstaldel on ohutusmehhanism ja kaitsevad teid süstimisjärgsete nõelatorkevigastuste eest.

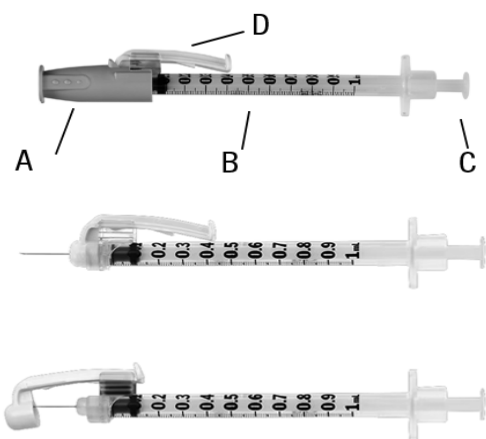
1. Sissetõmmatava süstenõelaga süstal



A – nõelakate, B – silinder, C – kolb

Sissetõmmatava süstenõelaga süstla puhul aktiveerub ohutusmehhanism automaatselt pärast kolvi lõpuni alla vajutamist, kui süstal on tühi. Nõel tõmbub automaatselt nahast tagasi ja suletakse. Klõpsu heli kinnitab, et süstimine tehti õigesti.

2. Kattega süstenõelaga süstal



A – nõelakate, B – silinder, C – kolb, D – ohutuskate.

Kui süstal on kattega süstenõelaga, siis pärast nõela nahast välja tõmbamist tuleb turvamehhanism aktiveerida käsitsi surudes ohutuskatet täielikult ette. Ohutuskate lukustub, kui kuulete klõpsatust.

Juhend

Järgmistes juhistes on selgitatud, kuidas Relistori süstida. Lugege juhised tähelepanelikult läbi ja järgige neid samm-sammult. Arst, õde või apteeker õpetab teid ennast süstima. Ärge püüdke süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas süstimine toimub. Seda ravimit ei tohi süstida ühes süstlas ühegi teise ravimiga.

Kontrollige alati viaali, et veenduda, et teil on õige ravim ning kontrollige kuupäeva, et veenduda, et see ei ole aegunud.

Kui te saate ainult viaali, peab arst veenduma, et teil on piisav süstimissüstal, sealhulgas nõel ja alkoholiga immutatud vatitupsud. Sel juhul – kuigi tuleb järgida ka järgmiste juhiste põhimõtteid – annab arst teile eraldi üksikasjalikud juhised.

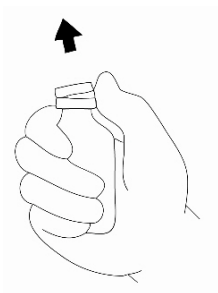
Seetõttu on järgmised toimingud mõeldud peamiselt pakendite kasutamiseks, mis sisaldavad kas sissetõmmatava süstenõela või kattega süstenõelaga viaale ja süstlaid.

1. samm: süstimise ettevalmistamine

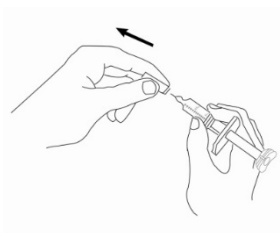
1. Valige Relistori pakendi sisu laiali laotamiseks tasane, puhas ja hästivalgustatud tööpind. Veenduge, et olete varunud süstimise lõpuleviimiseks piisavalt aega.
2. Peske käed hoolikalt sooja vee ja seebiga.
3. Pange valmis süstimiseks vajalikud vahendid. Nendeks on Relistori viaal, 1 ml süstimissüstal, 2 alkoholilappi ja vati- või marlitups.
4. Veenduge, et viaalis on selge ja värvitu või helekollane lahus, mis ei sisalda helbeid ega osakesi. Kui see nii ei ole, ärge lahust kasutage. Küsige nõu apteekrilt, õelt või arstilt.

2. samm: süstimissüstla ettevalmistamine

1. Eemaldage viaalilt kaitsev plastkork.



2. Pühkige viaali kummikorki alkoholilapiga ja asetage viaal tasasele tööpinnale. Veenduge, et te kummikorki rohkem ei puuduta.
3. Võtke tööpinnalt süstal. Hoidke ühe käega süstla silindrist kinni ja tõmmake nõelakate otse pealt ära. Asetage nõelakate tööpinnale. ÄRGE puudutage nõela ega laske sellel ühegi pinna vastu puutuda.



Kui kasutate kattega süstimissüstalt: vajadusel pöörake ohutuskatet, et muuta skaala nähtavaks.

4. Süstlas on vaja õhku annusega võrdses koguses. Selleks tõmmake süstla kolbi ettevaatlikult tagasi 0,4 ml tähiseni 8 mg annuse manustamiseks või 0,6 ml tähiseni 12 mg annuse manustamiseks või vastavalt juhiste, sõltuvalt teie arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistest.
5. Torgake nõel otse viaali korki keskelt alla. Ärge torgake seda kaldasendis, sest nõel võib siis painduda või murduda. Hoidke viaali teise käega tööpinnal, nii et see käest ei lipsa. Kui nõel läbib korki, tunnete kerget takistust. Vaadake, kas nõela ots on viaalis.



med

6. Õhu väljutamiseks süstlast suruge kolbi ettevaatlikult alla õhu süstimiseks viaali.

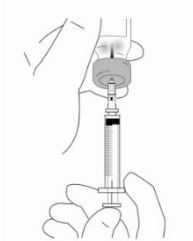


Kui kasutate lisatud süstimissüstalt sissetõmmatava süstimisnõelaga:

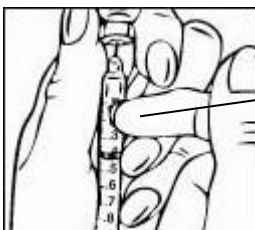
ÄRGE SURUGE KOLBI LÕPUNI ALLA. Suruge kolbi ainult kuni takistuse kohtamiseni.

Kui surute kolvi täiesti lõpuni, kuulete klõpsu. See tähendab, et on aktiveeritud ohutusmehhanism ja nõel kaob süstlasse. Sellisel juhul visake toode ära ja alustage teise viaali ja süstlaga uuesti.

7. Hoides nõela viaalis, keerake viaal alaspidi. Hoidke süstalt silmade kõrgusel, nii et näete annustustähiseid, ja veenduge, et nõela ots oleks alati vedeliku sees. Suruge kolbi aeglaselt alla süstla 0,4 ml tähiseni 8 mg annuse või 0,6 ml tähiseni 12 mg annuse manustamiseks või vastavalt soovitudele, sõltuvalt arsti, õe või apteekri määratud annusest. Kui süstal on õigesti täidetud, võite näha viaalis veidi vedelikku või mulle. See on normaalne.

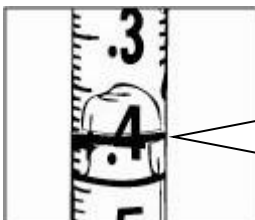


8. Hoides nõela endiselt alaspidi keeratud viaalis, kontrollige, et süstlas ei oleks õhumulle. Koputage kergelt süstlale, et õhumullid tõuseksid süstla ülaossa. Suruge kolbi aeglaselt alla, kuni kõik õhumullid on kadunud; hoidke endiselt viaalist ja süstlast kinni. Kui surute lahuse viaali tagasi, tõmmake kolbi aegamööda tagasi, et tõmmata süstlasse õige kogus lahust. Süstla ohutu konstruktsiooni tõttu ei pruugi väike õhumull väljuda. Pole tarvis muretseda, sest see ei mõjuta annuse täpsust ega ohusta mingil viisil teie tervist.



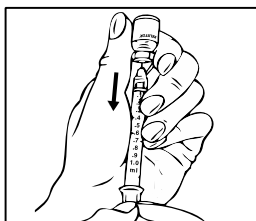
Koputage alaspidi süstlale ja suruge kolviga välja kõik õhumullid.

9. Alati kontrollige, kas süstlas on õige annus. Kui te pole kindel, võtke ühendust arsti, õe või apteekriga.



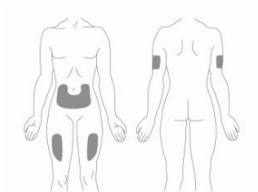
Veenduge, et süstlas olev kogus on õige (nt 0,4 ml, kui teile on määratud 8 mg).

10. Tõmmake süstal ja nõel viaalist välja. Ärge puudutage nõela ega laske sellel ühegi pinna vastu puutuda. Kui olete ravimi süstlasse tõmmanud, tuleb see ära kasutada 24 tunni jooksul, kuna Relistor on tundlik valgusele ning ei pruugi korralikult mõjuda, kui see jäetakse süstlasse rohkem kui 24 tunniks.



3. samm: süstekoha valimine ja ettevalmistamine

1. Kolm kehapiirkonda, kuhu on soovitatav Relistori süstida, on 1) reie, 2) kõhu või 3) õlavarre piirkond (ainult siis, kui süstitakse teist inimest).

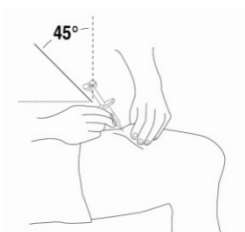


2. Soovitav on teha iga süst erinevasse kohta. Vältige korduva süsti tegemist täpselt varem kasutatud kohale. Ärge süstige valuliku, verevalumiga, punetava või kõvenenud nahaga piirkonda. Vältige venitus- või muude armidega piirkondi.
3. Naha ettevalmistamiseks Relistori süstimiseks puhastage süstekohta alkoholilapiga. **ENNE SÜSTIMIST ÄRGE SEDA PIIRKONDA ENAM PUUDUTAGE.** Enne süstimist laske süstekohal kuivada.



4. samm: Relistori süstimine

1. Hoides täidetud süstalt nõel ülespidi ja kontrollige süstalt uuesti õhumullide suhtes. Kui selles on mulle, koputage kergelt sõrmega süstlale, et õhumullid tõuseksid süstla ülaossa. Suruge kolbi aeglaselt üles, kuni kõik õhumullid on süstlast väljunud.
2. Hoidke süstalt ühes käes nagu pliiatsit. Pigistage teise käega puhastatud nahapiirkond kokku ja hoidke seda kindlalt.
3. Suruge nõel täispikkuses veidi kaldasendis (45 kraadi all) kiire lühida liigutusega nahasse.



4. Pärast nõela sisestamist vabastage nahk ja suruge kolb Relistori süstimiseks aegamööda lõpuni alla, kuni süstal on tühi.
5. Tõmmake nõel nahast välja:
 - Kui kasutate tavalist süstalt tavalise nõelaga: kui süstal on tühi, tõmmake nõel kiiresti nahast välja, hoides seda ettevaatlikult sisestamisega sama nurga all.
 - Kui kasutate sissetõmmatava süstenõelaga süstalt: kui kuulete süstimise ajal klõpsu, tähendab see, et kogu sisu on süstitud. Nõel tõmbub automaatselt nahast tagasi ja sulgub korgiga.
 - Kui kasutate süstalt koos kattega süstenõelaga: kui süstal on tühi, tõmmake nõel kiiresti nahast välja, hoides seda ettevaatlikult sisestamisega sama nurga all. Kasutage põialt või nimetissõrme, et aktiveerida turvamehhanism, lükates ohutuskatet täielikult ette. Kui kuulete klõpsu, on ohutuskate lukustatud ja nõela ots on kaetud.
6. Süstekoht võib veidi veritseda. Võite suruda süstekohale vati- või marlitupsu. Ärge hõõruge süstekohta. Vajaduse korral võite süstekoha plaastriga katta.



5. samm: vahendite hävitamine

Sulgunud korgiga süstalt või süstalt ja nõela EI TOHI uuesti kasutada. ÄRGE pange nõelale korki tagasi peale. Kõrvaldage sulgunud korgiga süstal või nõel ja süstal kasutuselt, visates selle suletavasse, torkekindlasse konteinerisse vastavalt arsti, õe või apteekri juhistele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Relistor 8 mg süstelahus süstlis Relistor 12 mg süstelahus süstlis Metüülaltréksoonbromiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Relistor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Relistori kasutamist
3. Kuidas Relistori kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Relistori säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Relistor ja milleks seda kasutatakse

Relistor sisaldab toimeainena metüülaltréksoonbromiidi, mis , blokeerib soolestikku mõjutavate opioidvaluvaigistite kõrvalmõjud.

Sellega ravitakse kõhukinnisust, mida põhjustavad mõõduka kuni tugeva valu puhul kasutatavad ravimid, mida nimetatakse opioidideks (näiteks morfiin või kodeiin). Seda kasutatakse kui muud kõhukinnisuse puhul kasutatavad ravimid, mida kutsutakse laksatiivideks, ei ole piisavalt aidanud. Opioidide määrab teile raviks arst. Teie arst ütleb teile, kas peate selle ravimi kasutamisega alustades ravi seniste tavaliste laksatiivsete ravimitega katkestama või jätkama.

Käesolev ravim on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel (alates 18 aasta vanusest).

2. Mida on vaja teada enne Relistori kasutamist

Ärge kasutage Relistori

- kui olete metüülaltréksoonbromiid või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui leiate või teie arst leiab, et teil on varasemalt olnud või on soolesulgus või kui teie soole seisundi tõttu (arsti diagnoosi põhjal) on vaja teha kiiresti operatsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Relistori kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui teil esineb tõsisemaid kõhuga seotud sümptomeid, mis püsivad või halvenevad, võtke kohe ühendust oma arstiga, kuna need võivad olla soole seina kujuneva augu (soolemulgustuse) sümptomid. Vt lõik 4
- kui teil on Crohn'i tõbi või mao-sooletrakti haavand
- kui teil on vahetult pärast Relistori võtmist halb enesetunne, oksendamine, värinad, higistamine, kõhuvalu ja/või kiire pulss, siis rääkige sellest oma arstile
- kui teil on raskekujuline maksa- või neeruhaigus
- kui teil tekib raske või püsiv kõhulahtisus (sage vesine roe), katkestage ravi ja pöörduge kohe arsti poole

- tähtis on olla tualeti lähedal, tagades vajaduse korral abi kättesaadavuse, kuna soolte tühjendamine võib alata 30 minuti jooksul pärast ravimi süstimist
- palun rääkige arstile, kui teil on kõhuvalu, mis püsib, iiveldus (ebamugavustunne) või oksendamine (öökimine), mida varem ei esinenud või mis süveneb
- palun rääkige samuti arstile, kui teil on kolostoomia, kõhus voolik (peritoneaalne kateeter) või te põete sopistisega seotud haigust või rooja kõvenemist, kuna käesolevat ravimit tuleb sellistel puhkudel ettevaatlikult kasutada
- Kui te saate oma kaugelearenenud haiguse tõttu toetavat ravi, kasutatakse käesolevat ravimit ainult piiratud aja jooksul, mis on tavaliselt lühem kui 4 kuud.
- Käesoleva ravimiga ei tohi ravida patsiente, kelle kõhukinnisus ei ole seotud opioidide kasutamisega. Rääkige arstile, kui teil esines kõhukinnisust enne opioidide võtmist (valu vaigistamiseks).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ega noorukitele, kuna võimalikud riskid ja kasu ei ole teada.

Muud ravimid ja Relistor

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib lubada teil kasutada ka teisi, sealhulgas kõhukinnisusevastaseid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Metüülalntreksoonbromiidi mõju rasedusele ei ole teada. Teie arst otsustab, kas te võite raseduse ajal Relistori kasutada.

Käesoleva ravimi kasutamise ajal ei tohi imetada last, kuna ei ole teada, kas metüülalntreksoonbromiid imendub rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pearinglus on käesoleva ravimi sage kõrvaltoime. See võib mõjutada teie võimet autot juhtida ning masinaid käsitseda.

Oluline teave mõningate Relistori koostisainete suhtes

Ravimi annus sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ning on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Relistori kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus pikaajalise valuga patsientidele (välja arvatud patsiendid, kes saavad kaugelearenenud haiguse tõttu toetavat ravi) on 12 mg (0,6 ml lahust) nahaaluselt, manustatuna vastavalt vajadusele vähemalt 4 annust nädalas kuni üks kord iga päev (7 annust nädalas).

8 mg eeltäidetud süstlit kasutatakse patsientide ravis ainult siis, kui annust on vaja mingi muu meditsiinilise probleemi tõttu vähendada.

Soovitav annus patsientidele, kes saavad kaugelearenenud haiguse tõttu toetavat ravi, on 8 mg metüülalntreksoonbromiidi (0,4 ml lahust) 38...61 kg kaaluvatele patsientidele või 12 mg (0,6 ml

lahust) 62...114 kg kaaluvatele patsientidele. Annus manustatakse iga 48 tunni (kahe päeva) järel nahaaluse süstina.

Annuse suuruse määrab arst.

Kui te kaalute vähem kui 38 kg või rohkem kui 114 kg, peate kasutama Relistori viaale, sest antud süstlitel ei saa manustada täpselt õiget annust.

Käesolevat ravimit manustatakse nahaaluse süstina (subkutaanselt) kas 1) reie, 2) kõhu või 3) õlavarre piirkonda (kui ei süstita iseendale) (vt "JUHISED RELISTORI ETTEVALMISTAMISEKS JA SÜSTIMISEKS" käesoleva pakendi infolehe lõpus).

Teil võib alata soolte tühjendamine mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast süsti; seepärast on soovitatav olla tualeti või siibri lähedal.

Kui te kasutate Relistori rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate seda ravimit rohkem kui ette nähtud (kas süstides korraga liiga palju või tehes 24 tunni jooksul mitu süsti), võite püsti tõustes tunda pearinglust, seega pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa ravimi välispakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Relistori kasutada

Kui jätate annuse vahele, küsige niipea kui võimalik nõu oma arstilt või apteekrilt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Relistori kasutamise

Kui te tahate selle ravimi kasutamise lõpetada, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Relistori kasutavatel patsientidel on teatatud sooleseina mulgustumisest (gastrointestinaalne perforatsioon). Olemasolevate andmete põhjal ei saa öelda, kui sageli seda juhtub. Kui teil tekib kõhuvalu, mis on tugev või ei lähe ära, lõpetage selle ravimi kasutamine ja helistage koheselt oma arstile.

Järgnevad kõrvaltoimed on sagedased ja võivad esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest. Kui te kogete ükskõik millist neist sümptomitest, mis on kas väga tugevad või ei lähe ära, siis pöörduge oma arsti poole:

- kõhuvalu
- iiveldus
- diarröa (sage vesine kõhulahtisus)
- kõhupuhitus

Muud sagedased kõrvaltoimed, mis võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest:

- pearinglus
- opioidide ärajätusarnased sümptomid (mis tahes järgnevatest: külmatunne, värisemine, nohu, higistamine, kananahk, õhetus, südamepekslemine)
- süstekoha reaktsioon (nt kipitustunne, kõrvetustunne, valu, punetus, turse)
- oksendamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Relistori säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, aluse kaanel ja süstla etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Kasutage käesolevat ravimit ainult sel juhul, kui lahus on selge ja värvitu või helekollane ega sisalda helbeid ega osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Relistor sisaldab

- Toimeaine on metüülalatreksoonbromiid. Iga 0,4 ml süstal sisaldab 8 mg metüülalatreksoonbromiidi. Iga 0,6 ml süstal sisaldab 12 mg metüülalatreksoonbromiidi. 1 ml lahust sisaldab 20 mg metüülalatreksoonbromiidi.
- Abiained on: naatriumkloriid, naatrium-kaltsiumedetaat, glütsiinvesinikkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdroksoid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Relistor välja näeb ja pakendi sisu

Relistor on süstelahus. See on selge ja värvitu või helekollane ega sisalda helbeid ega osakesi.

Ravimit turustatakse järgmistes pakendites:
Pakend sisaldab 4, 7, 8 või 10 süstel nõelakaitsetega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

PATSIENDI KONTROLL-LOEND

Selles jaotises on esitatud olulised küsimused, millele peate vastama enne Relistori kasutamist ja Relistori kasutamise ajal.

Kui vastate oma ravimi kasutamise ajal mõnele järgmistest küsimustest eitavalt, võtke ühendust arsti, õe või apteekriga.

1. Kas kasutate oma haiguse raviks opioide (näiteks morfiini või kodeiini)?
2. Kas viimasest sooletühjendusest on möödunud 48 tundi või rohkem?
3. Kas tunnete iseenda süstimise tehnikat või olete seda oma arstiga (või õe või apteekriga) arutanud?
4. Kas olete tualeti kasutamiseks piisavalt liikuv või teid aitab hooldaja?
5. Kas teil on kohaliku meditsiiniõe või tervisekeskuse kontaktnumber?

JUHISED RELISTORI ETTEVALMISTAMISEKS JA SÜSTIMISEKS

Käesolev lõik koosneb järgmistest alalõikudest:

Sissejuhatus

1. samm: süstimise ettevalmistamine
2. samm: süstekoha valimine ja ettevalmistamine
3. samm: Relistori süstliga süstimine
4. samm: vahendite hävitamine

Sissejuhatus

Järgmistes juhistes on selgitatud, kuidas Relistori süstlit süstimiseks ette valmistada ja kuidas sellega süstida. Lugege juhised läbi ja järgige neid samm-sammult. Arst, õde või apteeker õpetab teid ennast süstima. Ärge püüdke iseendale süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas ettevalmistus ja süstimine toimub.

Olulised märkused!

- **Ärge kasutage Relistori süstlit rohkem kui ühe korra, isegi kui süstlas on ravimit.**
- **Visake süstal pärast kasutamist ohutusreegleid järgides ära (4. samm).**
- **Nõelatorgetest tulenevate vigastuste vältimiseks ärge pange kasutatud nõelale korki tagasi peale.**

Pange valmis süstimiseks vajalikud vahendid:

1. Relistori süstel
2. alkoholilapp
3. vati- või marlitups
4. kleepplaaster

1. samm: süstimise ettevalmistamine

1. Valige Relistori karbi tühjendamiseks tasane, puhas ja hästivalgustatud tööpind. Veenduge, et olete varunud süstimise lõpuleviimiseks piisavalt aega.
2. Peske käed hoolikalt sooja vee ja seebiga.



3. Uurige süstlit. Veenduge, et teie arsti määratud annus vastab süstli etiketil toodud annusele.

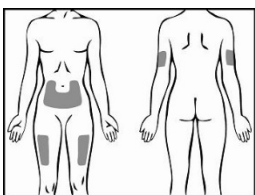


4. Veenduge, et süstlis olev vedelik on selge ja värvitu kuni kahvatukollane ning selles ei ole osakesi. Kui süstli sisu ei vasta nimetatud tingimustele, ärge süstlit kasutage ja pöörduge oma meditsiiniõe, arsti või apteekri poole.
5. Hoidke kindlalt süstli silindrist kinni ja tõmmake nõelakork otse pealt ära. Ärge puudutage nõela ega laske sellel ühegi pinna vastu puutuda.



2. samm: süstekoha valimine ja ettevalmistamine

1. Kolm kehapiirkonda, kuhu on soovitatav Relistori süstida, on 1) reie, 2) kõhu või 3) õlavarre piirkond (ainult siis, kui süstitakse teist inimest).



2. Soovitatav on teha iga süst erinevasse kohta. Vältige korduva süsti tegemist täpselt varem kasutatud kohale. Ärge süstige valuliku, verevalumiga, punetava või kõvenenud nahaga piirkonda. Vältige venitus- või muude armidega piirkondi.
3. Puhastage süstekoht alkoholilapiga ja laske kuivada. Enne süstimist ärge seda piirkonda enam puudutage.



3. samm: Relistori süstimine süstliga

1. Hoidke süstalt ühes käes nagu pliiatsit. Pigistage teise käega puhastatud nahapiirkond kokku ja hoidke seda kindlalt.



2. Suruge nõel täispikkuses veidi kaldasendis (45 kraadi all) kiire lühida liigutusega nahasse.



3. Pärast nõela sisestamist vabastage nahk ja suruge kolb aegamööda lõpuni alla, kuni süstel on tühi.



4. Tõmmake nõel kiiresti nahast välja, hoides seda kindlasti sama nurga all kui selle sisestamisel. Eemaldage põial kolvilt, et kaitseümbris saaks nõela katta. Süstekoht võib veidi veritseda.



5. Võite suruda süstekohale vati- või marlitupsu. Ärge hõõruge süstekohta. Vajaduse korral võite süstekoha plaastriga katta.



4. samm: vahendite hävitamine

Süstlit **EI TOHI** uuesti kasutada. **ÄRGE** pange nõelale korki tagasi peale. Kõrvaldage süstel kasutuselt vastavalt arsti, õe või apteekri juhisteile.

Asetage kasutatud süstel suletavasse torkekindlasse konteinerisse. Võite kasutada teravate instrumentide konteinerit (nt ohtlike jäätmete konteiner). Küsige oma arstilt, õelt või farmatseudilt juhiseid, kuidas konteinerit õigesti ära visata (kasutuselt kõrvaldada). Kasutatud nõelte ja süstalde äraviskamisele võivad kehtida kohalikud õigusaktid.