

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Relistor 12 mg/0,6 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.

Jedan ml otopine sadrži 20 mg metilnaltreksonbromida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina, uglavnom bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Relistor je indiciran za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima kada odgovor na terapiju laksativima nije dovoljan, u odraslih bolesnika, u dobi od 18 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s kroničnom boli (osim bolesnika s uznapredovalom bolešću koji primaju palijativnu skrb)

Preporučena doza metilnaltreksonbromida iznosi 12 mg (0,6 ml otopine) supkutano, po potrebi, i primjenjuje se u najmanje 4 doze tjedno, najviše jedanput dnevno (7 doza tjedno).

U ovih bolesnika, liječenje uobičajenim laksativima treba prekinuti prilikom početka liječenja lijekom Relistor (vidjeti dio 5.1)

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću (bolesnici koji primaju palijativnu skrb)

Preporučena doza metilnaltreksonbromida iznosi 8 mg (0,4 ml otopine) (za bolesnike koji teže 38 – 61 kg) ili 12 mg (0,6 ml otopine) (za bolesnike koji teže 62 - 114 kg).

Uobičajeni raspored primjene je jedna doza svaki drugi dan. Ovisno o kliničkoj procjeni, doze se mogu davati i u većim razmacima.

Bolesnici mogu primiti dvije uzastopne doze u razmaku od 24 sata, samo u slučajevima kada nije bilo odgovora (stolice) na dozu od prethodnog dana.

Bolesnici čija je težina izvan navedenog raspona trebaju primiti dozu od 0,15 mg/kg. Volumen injekcije za ove bolesnike računa se na slijedeći način:

Doza (ml) = težina bolesnika (kg) x 0,0075

U bolesnika koji primaju palijativnu skrb, Relistor se dodaje liječenju uobičajenim laksativima (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starija populacija

Ne preporučuje se prilagodba doze u skladu s dobi (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), a koji teže od 62 do 114 kg, doza metilnaltreksonbromida mora se smanjiti s 12 mg na 8 mg (0,4 ml otopine).

Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega čija je težina izvan raspona od 62 do 114 kg (vidjeti dio 5.2), potrebno je smanjiti dozu u mg/kg za 50%. Ovi bolesnici moraju koristiti bočice Relistora, a ne napunjenu štrcaljku. Nema podataka o bolesnicima koji su na dijalizi s bolešću bubrega u završnom stadiju te se stoga metilnaltreksonbromid ne preporučuje kod ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga metilnaltreksonbromid ne preporučuje kod ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost metilnaltreksonbromida u djece u dobi do 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Relistor se daje kao supkutana injekcija.

Preporučuje se stalna promjena mjesta injekcije. Ne preporučuje se davanje injekcije na mjestima gdje je koža osjetljiva, natučena, crvena ili tvrda. Treba izbjegavati mjesta s ožiljcima ili strijama.

Tri tjelesne regije koje se preporučuju za davanje injekcije Relistora su natkoljenice, trbuh i nadlaktice.

Relistor se može injicirati neovisno o obrocima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je primjena metilnaltreksonbromida kod bolesnika s poznatom ili suspektom mehaničkom gastrointestinalnom opstrukcijom, bolesnika s povećanim rizikom za rekurentnu opstrukciju ili bolesnika s akutnim kirurškim abdomenom zbog moguće gastrointestinalne perforacije.

4.4 Posebna upozorenja ili mjere opreza pri uporabi

Teški simptomi i simptomi koji se pogoršavaju

Bolesnike se mora uputiti da bez odlaganja prijave teške simptome, simptome koji traju i/ili se pogoršavaju.

Pojavi li se tijekom liječenja težak ili trajan proljev, bolesnicima treba savjetovati da ne nastavljaju liječenje metilnaltreksonbromidom te da se posavjetuju sa svojim liječnikom.

Konstipacija koja nije povezana s upotrebom opioda

Aktivnost metilnaltreksonbromida ispitivana je kod bolesnika s konstipacijom uzrokovanom opiodima. Stoga se Relistor ne smije koristiti za liječenje bolesnika s konstipacijom koja nije povezana s primjenom opioda.

Nagli početak pražnjenja crijeva

Podaci iz kliničkih studija upućuju na to da liječenje metilnaltreksonbromidom može dovesti do brzog pražnjenja crijeva (prosječno unutar 30 do 60 minuta).

Trajanje liječenja

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću

Liječenje metilnaltreksonbromidom nije ispitivano u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću u kliničkim ispitivanjima duže od 4 mjeseca te ga stoga treba primjenjivati samo u ograničenom razdoblju (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje jetre i bubrega

Metilnaltreksonbromid se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetre ili onima s oštećenjem bubrega u završnoj fazi koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalna (GI) stanja i GI perforacija

Metilnaltreksonbromid mora se koristiti oprezno u bolesnika s poznatim ili suspektnim lezijama GI trakta.

Primjena metilnaltreksonbromida nije ispitivana kod bolesnika s kolostomijom, peritonejskim kateterom, aktivnom divertikulskom bolešću ili impakcijom fecesa. Stoga se kod ovih bolesnika Relistor smije primjenjivati samo uz povećani oprez.

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne (GI) perforacije nakon primjene metilnaltreksonbromida kod bolesnika sa stanjima koja se mogu povezati s lokaliziranim ili difuznim smanjenjem strukturalnog integriteta u zidu gastrointestinalnog trakta (npr. bolest peptičkog ulkusa, pseudoopstrukcija (Ogilvieov sindrom), divertikularna bolest, infiltrativne zloćudne bolesti gastrointestinalnog trakta ili peritonealne metastaze). Ukupni omjer koristi i rizika treba uzeti u obzir prilikom primjene metilnaltreksonbromida kod bolesnika s ovim ili drugim stanjima koja mogu dovesti do oštećenja integriteta zida gastrointestinalnog trakta (npr. Chronova bolest). Bolesnici trebaju biti nadzirani zbog moguće pojave teške, perzistirajuće boli ili pogoršanja boli u abdomenu; treba obustaviti primjenu metilnaltreksonbromida pri pojavi ovih simptoma.

Ustezanje od opioda

Simptomi povezani s ustezanjem od opioda, uključujući hiperhidrozu, zimicu, povraćanje, bol u abdomenu, palpitacije, i crvenilo pojavili su se kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom. Bolesnici koji imaju oštećenje krvno-moždane barijere mogu biti pod povećanim rizikom ustezanja od opioda i/ili smanjene analgezije. Ovo treba uzeti u obzir prilikom propisivanja metilnaltreksonbromida takvim bolesnicima.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. praktički ne sadrži natrij.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metilnaltreksonbromid ne utječe na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450 (CYP). Metilnaltreksonbromid se u vrlo maloj mjeri metabolizira djelovanjem CYP izoenzima. *In vitro* ispitivanja metabolizma pokazuju da metilnaltreksonbromid ne inhibira aktivnost CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4, dok je istovremeno slabi inhibitor metabolizma modela CYP2D6 supstrata. U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova na odraslim zdravim muškim ispitanicima, supkutana doza od 0,3 mg/kg metilnaltreksonbromida nije značajno utjecala na metabolizam dekstrometorfana, supstrata CYP2D6.

Mogućnost interakcija lijek-lijek povezana s organskim kationskim transporterom (OTC) između metilnaltreksonbromida i OCT inhibitora ispitivana je kod 18 zdravih ispitanika uspoređivanjem farmakokinetičkih profila pojedinačne doze metilnaltreksonbromida prije i poslije višekratnih doza 400 mg cimetidina. Bubrežni klirens metilnaltreksonbromida bio je smanjen nakon višestrukog doziranja

cimetidina (s 31 l/h na 18 l/h). To je međutim dovelo do manjeg pada ukupnog klirensa (sa 107 l/h na 95 l/h). U skladu s tim, nije opažena značajna promjena niti AUC metilnaltreksonbromida niti C_{max} , prije i poslije višekratnih doza cimetidina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni metilnaltreksonbromida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod velikih doza (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik kod ljudi nije poznat. Metilnaltreksonbromid se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako to nije nužno potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se metilnaltreksonbromid u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje metilnaltreksonbromida u mlijeko životinja. Potrebno je odlučiti da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje metilnaltreksonbromidom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja metilnaltreksonbromidom za ženu.

Plodnost

Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150 mg/kg/dan smanjile su plodnost kod štakora. Doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veće doze od izloženosti [AUC] kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na plodnost ili opću reproduktivnu sposobnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Metilnaltreksonbromid malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Može se javiti omaglica, koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod svih bolesnika koji su primali metilnaltreksonbromid tijekom svih faza placebom kontroliranih ispitivanja bile su abdominalna bol, mučnina, proljev i flatulencija. Općenito su te nuspojave bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava je klasificirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su unutar svake skupine učestalosti prikazane redosljedom u padajućem nizu prema ozbiljnosti:

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica

Često: simptomi slični ustezanju od opioda (kao zimica, tremor, rinoreja, piloerekcija, navale vrućine, palpitacija, hiperhidroza, povraćanje, bol u abdomenu)

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznato: gastrointestinalna perforacija (vidjeti dio 4.4)

Često: povraćanje

Vrlo često: abdominalna bol, mučnina, proljev, flatulencija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: reakcije na mjestu injekcije (npr. probadanje, žarenje, bol, crvenilo, edem)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U ispitivanju na zdravim drugovoljcima opažena je ortostatska hipotenzija povezana s dozom od 0,64 mg/kg, koja je davana kao intravenski bolus.

U slučaju predoziranja treba pratiti znakove i simptome ortostatske hipotenzije i prijaviti ih liječniku. Liječenje se započinje po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Laksativi, Periferni antagonisti opioidnih receptora, ATK oznaka: A06AH01

Mehanizam djelovanja

Metilnaltreksonbromid je selektivni antagonist vezivanja opioida na mu-receptor. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je metilnaltreksonbromid antagonist mu-opioidnog receptora (konstanta inhibicije $[K_i] = 28 \text{ nM}$), s 8 puta slabijim afinitetom za kappa opioidne receptore ($K_i = 230 \text{ nM}$) i značajno smanjenim afinitetom za delta opioidne receptore.

Sposobnost prolaska metilnaltreksonbromida, kao kvarternog amina, kroz krvno-moždanu barijeru je ograničena. To omogućuje metilnaltreksonbromidu da djeluje kao periferni antagonist mu-opioidnih receptora u tkivima poput gastrointestinalnog trakta, a da ne utječe na analgetički učinak posredovan opioidima na središnji živčani sustav.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s kroničnom nemalignom boli

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida u liječenju konstipacije uzrokovane opioidima u bolesnika s kroničnom nemalignom boli dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 3356). U ovom ispitivanju medijan dobi bolesnika je iznosio 49 godina (raspon 23 - 83); 60% bolesnika bile su žene. Većina bolesnika je imala primarnu dijagnozu boli u leđima.

U ispitivanju 3356 uspoređeni su 4-tjedni režimi liječenja metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg jedanput dnevno i metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg svaki drugi dan s placebom. Nakon 4-tjednog, dvostruko slijepog razdoblja slijedilo je 8-tjedno, otvoreno razdoblje tijekom kojeg je metilnaltreksonbromid primjenjivan po potrebi, ali ne češće od jedanput dnevno. Ukupno 460 bolesnika (metilnaltreksonbromid u dozi od 12 mg jedanput dnevno, $n=150$,

metilnaltreksonbromid u dozi od 12 mg svaki drugi dan, n=148, placebo, n=162) je liječeno u dvostruko slijepom razdoblju. Bolesnici su u anamnezi imali kroničnu nemalignu bol i uzimali su opioide u stabilnim dozama ekvivalentnim najmanje 50 mg oralnog morfina dnevno. Bolesnici su imali konstipaciju uzrokovanu opioidima (< 3 pražnjenja crijeva tjedno tijekom razdoblja probira bez primjene dodatnog laksativa). Bolesnici su morali prekinuti sa svim ranijim terapijama laksativima.

Prvi koprimaryni ishod ispitivanja bio je udio bolesnika s pražnjenjem crijeva bez primjene dodatnog laksativa (engl. *rescue free bowel movements*), unutar 4 sata od primjene prve doze, a drugi koprimaryni ishod bio je postotak aktivnih injekcija koje su uzrokovale pražnjenje crijeva bez primjene dodatnog laksativa, unutar 4 sata tijekom dvostruko slijepe faze. Pražnjenje crijeva bez primjene dodatnog laksativa definirano je kao pražnjenje crijeva do kojeg je došlo bez primjene laksativa u prethodna 24 sata.

Udio bolesnika s pražnjenjem crijeva bez primjene dodatnog laksativa, unutar 4 sata od prve doze iznosio je 34,2% u kombiniranoj skupini s metilnaltreksonbromidom naspram 9,9% u placebo skupini ($p<0,0001$). Prosječni postotak metilnaltreksonbromida koji je doveo do pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa, unutar 4 sata iznosio je 28,9% za skupinu koja je uzimala lijek jedanput dnevno, odnosno 30,2% za skupinu koja je uzimala lijek svaki drugi dan u usporedbi s 9,4%, odnosno 9,3% za odgovarajući placebo režim ($p<0,001$).

Ključni sekundarni ishod ispitivanja, tj. prilagođena srednja promjena od početka u pražnjenju crijeva bez primjene dodatnog laksativa iznosila je 3,1 u skupini koja je liječena metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg jedanput dnevno, 2,1 u skupini koja je liječena metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg svaki drugi dan te 1,5 u placebo skupini tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog razdoblja. Razlika između metilnaltreksonbromida u dozi od 12 mg jedanput dnevno i placeba u iznosu od 1,6 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno statistički je značajna ($p<0,001$) i klinički bitna.

Drugim sekundarnim ishodom ispitivan je udio bolesnika s ≥ 3 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno tijekom 4-tjedne dvostruko slijepe faze. Ovo je postignuto u 59% bolesnika u skupini koja je svakodnevno primala metilnaltrekson u dozi od 12 mg ($p<0,001$ naspram placebo), u 61% bolesnika u skupini koja je primala metilnaltrekson svaki drugi dan ($p<0,001$ naspram placebo) i u 38% bolesnika koji su primali placebo. Dopunskom analizom ispitivan je postotak bolesnika koji su postigli ≥ 3 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno i povećanje od ≥ 1 potpunog pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno tijekom najmanje 3 od 4 tjedna u kojima su primali lijek. Ovo je postignuto u 28,7% bolesnika u skupini koja je svakodnevno primala metilnaltrekson u dozi od 12 mg ($p<0,001$ naspram placebo), u 14,9% bolesnika u skupini koja je primala metilnaltrekson svaki drugi dan ($p<0,012$ naspram placebo) i u 6,2% bolesnika koji su primali placebo.

Nije bilo dokaza koji bi upućivali na to da spol ima učinke na sigurnost ili djelotvornost. Budući da su bolesnici bijele rase činili najveći dio ispitivane populacije (90%), nije se mogao analizirati učinak rase. Medijan dnevne doze opioida nije značajno varirao od početne doze ni kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom ni kod bolesnika koji su primali placebo.

Nisu opažene klinički značajne promjene od početnih vrijednosti stupnjevanja boli ni kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom ni kod bolesnika koji su primali placebo.

Primjena metilnaltreksonbromida za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima dulje od 48 tjedana nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima.

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida u liječenju konstipacije uzrokovane opioidima kod bolesnika koji primaju palijativnu skrb pokazana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja. U ovim ispitivanjima medijan dobi bio je 68 godina (raspon 21 – 100); 51% bolesnika bile su žene. U oba ispitivanja bolesnici su imali uznapredovalu terminalnu bolest s ograničenim očekivanjem trajanja života, a većina je bila s primarnom dijagnozom neizlječivog raka;

ostale primarne dijagnoze uključivale su terminalni stadij KOPB/emfizema, kardiovaskularnu bolest/zatajenje srca, Alzheimerovu bolest/demenciju, HIV/AIDS ili druge uznapredovale bolesti. Prije probira kod bolesnika je inducirana konstipacija opioidima, definirana ili kao < 3 stolice tijekom proteklog tjedna ili kao izostanak stolice tijekom > 2 dana.

U ispitivanju 301 uspoređen je metilnaltreksonbromid, davan kao jednokratna, dvostruko slijepa supkutana doza od 0,15 mg/kg ili 0,3 mg/kg, s placebom. Nakon dvostruko slijepa doze slijedilo je otvoreno razdoblje doziranja od 4 tjedna u kojem je metilnaltreksonbromid primjenjivan po potrebi, ne češće od jedne doze tijekom 24 sata. Tijekom oba razdoblja ispitivanja bolesnici su zadržali svoj uobičajeni režim laksativa. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja ukupno je liječeno 154 bolesnika (metilnaltreksonbromid 0,15 mg/kg, n = 47; metilnaltreksonbromid 0,3 mg/kg, n = 55; placebo, n = 52). Primarni ishod ispitivanja bio je udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon primjene dvostruko slijepa doze ispitivanog lijeka. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom imali su značajno veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon dvostruko slijepa doze (62% za 0,15 mg/kg i 58% za 0,3 mg/kg) od bolesnika koji su primili placebo (14%); $p < 0,0001$ za svaku dozu u odnosu na placebo.

U ispitivanju 302 uspoređene su dvostruko slijepa supkutane doze metilnaltreksonbromida koji je davan svaki drugi dan tijekom 2 tjedna, s placebom. Tijekom prvog tjedna (dani 1, 3, 5, 7) bolesnici su primili ili metilnaltreksonbromid od 0,15 mg/kg ili placebo. Tijekom drugog tjedna doza koju su bolesnici primali mogla se povisiti na 0,30 mg/kg ako je bolesnik imao 2 ili manje laksacija bez primjene dodatnog laksativa do 8. dana. U bilo kojem trenutku bolesnikova doza mogla se smanjiti u skladu s podnošljivošću. Analizirani su podaci 133 bolesnika (62 metilnaltreksonbromid, 71 placebo). Postavljena su dva primarna ishoda: udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon davanja prve doze ispitivanog lijeka i udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon davanja najmanje 2 od prve 4 doze lijeka. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom imali su veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon davanja prve doze lijeka (48%) od bolesnika koji su primili placebo (16%); $p < 0,0001$. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom također su imali značajno veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon davanja najmanje 2 od prve 4 doze lijeka (52%) od bolesnika koji su primili placebo (9%); $p = 0,0001$. Konzistencija stolice nije značajno poboljšana kod bolesnika koji su na početku imali mekanu stolicu.

U oba ispitivanja nije bilo dokaza koji bi upućivali na to da dob ili spol imaju učinke na djelotvornost ili sigurnost lijeka. Budući da su bolesnici bijele rase činili najveći dio ispitivane populacije (88%), nije se mogao analizirati učinak rase.

Trajanje učinaka pokazano je u ispitivanju 302, u kojem je stopa odgovora s laksacijom bila stalno prisutna od 1. do 7. doze lijeka tijekom dvostruko slijepog razdoblja od 2 tjedna.

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida također su dokazane u otvorenoj fazi istraživanja liječenjem od 2. dana do 4. tjedna u ispitivanju 301, kao i u dva otvorena, produžena ispitivanja (301EXT i 302EXT), u kojima je metilnaltreksonbromid po potrebi davan do 4 mjeseca (samo 8 bolesnika toliko vremena). Ukupno je 136, 21 i 82 bolesnika primilo barem jednu otvorenu dozu u ispitivanjima 301, 301EXT, odnosno 302EXT. Relistor je davan svaka 3,2 dana (medijan intervala doziranja, s rasponom od 1 do 39 dana).

Kod bolesnika koji su nastavili s liječenjem, stopa odgovora s laksacijom bila je održana tijekom produžetka ispitivanja.

U navedenim ispitivanjima nije opažena značajna povezanost između ishodišne doze opioida i odgovora s laksacijom kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom. Nadalje, medijan dnevne doze opioida nije se značajno razlikovao od ishodišne vrijednosti bilo kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom, ili kod bolesnika koji su primili placebo. Nisu opažene klinički značajne promjene stupnjevanja boli, bilo kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom, ili kod bolesnika koji su primili placebo.

Učinak na srčanu repolarizaciju

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama ispitan je EKG nakon jednokratnih supkutanih doza metilnaltreksonbromida (0,15, 0,30 i 0,50 mg/kg) kod 207 zdravih dobrovoljaca, pri čemu nisu nađeni znakovi prolongacije QT/QTc intervala niti učinci na sekundarne EKG parametre ili morfologiju kompleksa u usporedbi s placebom i pozitivnim kontrolama (peroralno davanje 400 mg moksifloksacina).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Metilnaltreksonbromid se brzo apsorbira, pri čemu se vršne koncentracije (C_{max}) postižu otprilike 0,5 sati nakon supkutane primjene. C_{max} i površina ispod krivulje odnosa između koncentracije u plazmi i vremena (AUC) povećavaju se s povećavanjem doze od 0,15 mg/kg na 0,50 mg/kg. Apsolutna bioraspoloživost supkutane doze od 0,30 mg/kg u odnosu na intravensku dozu od 0,30 mg/kg iznosi 82%.

Distribucija

Metilnaltreksonbromid podliježe umjerenoj distribuciji u tkiva. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi oko 1,1 l/kg. Metilnaltreksonbromid se minimalno veže uz proteine ljudske plazme (11,0% do 15,3%), što je određeno metodom ekvilibrijske dijalize.

Biotransformacija

Metilnaltreksonbromid se kod ljudi metabolizira u umjerenom opsegu, kako je utvrđeno na temelju metabolita metilnaltreksonbromida koji su nađeni u izlučevinama. Čini se da je glavni metabolički put konverzija u izomere metil-6-naltreksola i metilnaltrekson sulfat. Svaki od izomera metil-6-naltreksola posjeduje nešto slabiju antagonističku aktivnost od ishodišnog lijeka te nisku izloženost u plazmi od oko 8% od tvari povezanih s lijekom. Metilnaltrekson sulfat je inaktivni metabolit i prisutan je u plazmi na razini od oko 25 % tvari povezanih s lijekom. N-demetilacija metilnaltreksonbromida kojom nastaje naltrekson nije značajna, a odgovara za 0,06% primijenjene doze.

Eliminacija

Metilnaltreksonbromid se u prvom redu eliminira kao nepromijenjena djelatna tvar. Oko polovica doze izlučuje se u urin, a u manjoj mjeri u stolici. Terminalno poluvrijeme uklanjanja ($t_{1/2}$) iznosi oko 8 sati.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Učinak blagog i umjerenog oštećenja jetre na sistemsku izloženost metilnaltreksonbromidu ispitan je na po 8 ispitanika (8 za blago i 8 za umjereno oštećenje), s Child-Pugh stadijem A i B, u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Rezultati nisu pokazali značajni učinak oštećenja jetre na AUC ili C_{max} metilnaltreksonbromida. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku metilnaltreksonbromida nije ispitan.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju na dobrovoljcima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega koji su primili jednokratnu dozu od 0,30 mg/kg metilnaltreksonbromida, oštećenje bubrega imalo je značajan učinak na izlučivanje metilnaltreksonbromida bubrezima. Bubrežni klirens metilnaltreksonbromida smanjivao se proporcionalno rastućem stupnju oštećenja bubrega. Teško oštećenje bubrega dovelo je do smanjenja renalnog klirensa metilnaltreksonbromida za 8 do 9 puta; međutim, ovo je dovelo do samo dvostrukog povećanja ukupne izloženosti metilnaltreksonbromidu (AUC). Nije došlo do značajne promjene C_{max} .

Na bolesnicima s terminalnim stadijem bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu, ispitivanja nisu provedena.

Pedijatrijska populacija

Na pedijatrijskoj populaciji nisu provedena ispitivanja (vidjeti dio 4.2).

Starija populacija

U ispitivanju u kojemu je uspoređen farmakokinetički profil metilnaltreksonbromida nakon jednokratne i višekratne intravenske doze od 24 mg kod zdravih, mladih (18 do 45 godina, n=10) i starijih ispitanika (u dobi od 65 godina i stariji n=10), bilo je utvrđeno da je učinak dobi na izloženost metilnaltreksonbromidu zanemariv. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže kod starijih osoba bile su 545 ng/ml i 412 ng•h/ml, odnosno oko 8,1% i 20% veće od istih vrijednosti kod mladih ispitanika. Zbog toga se ne preporučuje prilagodba doze u odnosu na dob.

Spol

Nisu opažene značajne razlike s obzirom na spol.

Tjelesna težina

Integrirana analiza farmakokinetičkih podataka kod zdravih ispitanika upućuje na to da se s povećanjem tjelesne težine povećava izloženost metilnaltreksonbromidu s rastućom dozom mg/kg. Srednja vrijednost izloženosti metilnaltreksonbromidu u dozi od 0,15 mg/kg, pri rasponu tjelesne težine od 38 do 114 kg, iznosila je 179 ng•h/ml (raspon= 139 - 240). Ovu izloženost pri dozi od 0,15 mg/kg moguće je postići prilagodbom doze ovisno o tjelesnoj težini, tako što se koristi doza od 8 mg za tjelesnu težinu od 38 do manje od 62 kg, odnosno doza od 12 mg za tjelesnu težinu od 62 do 114 kg, čime se postiže srednja vrijednost izloženosti od 187 ng•h/ml (raspon= 148 - 220). Nadalje, na temelju distribucije tjelesne težine bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanjima 301 i 302, analiza je pokazala da doza od 8 mg kod tjelesne težine od 38 do manje od 62 kg te doza od 12 mg za tjelesnu težinu od 62 do 114 kg odgovara srednjim dozama od 0,16 mg/kg (raspon= 0,21 - 0,13), odnosno 0,16 mg/kg (raspon= 0,19 - 0,11).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i mogućeg kancerogenog djelovanja. Učinci na srčanu aktivnost su opaženi u nekim nekliničkim ispitivanjima na psima (produženo trajanje akcijskog potencijala u Purkinjeovim vlaknima ili produženo trajanje QTc intervala). Mehanizam navedenog učinka nije poznat; međutim, čini se da ne uključuje kalijev ionski kanal kod ljudi (hERG).

Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150 mg/kg/dan smanjile su plodnost kod štakora. Doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veće doze od izloženosti [AUC] kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na plodnost ili opću sposobnost razmnožavanja.

Nije dokazana teratogenost kod štakora ili kunića. Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150/100 mg/kg/dan kod štakora dovele su do smanjene težine potomstva; doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veća izloženost [AUC] nego kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na trudove, porod ili preživljavanje i rast potomstva.

Metilnaltreksonbromid se izlučuje u mlijeku štakora.

Provedena su ispitivanja na mladim štakorima i psima. Nakon primanja intravenske injekcije metilnaltreksonbromida, utvrđeno je da su mladi štakori osjetljiviji od odraslih štakora na toksičnost povezanu s metilnaltreksonbromidom. Kod mladih štakora kojima je metilnaltreksonbromid davan intravenski tijekom 13 tjedana, nastupili su štetni klinički znakovi (pojave konvulzija i teškog disanja) i to pri dozama (≥ 3 mg/kg/dan) i izloženostima (5,4 puta veća izloženost {AUC} nego kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg) koje su bile niže od onih koje su prouzrokovale sličnu toksičnost kod odraslih štakora (20 mg/kg/dan). Kod mladih štakora nisu nastupile negativne

nuspojave pri dozi od 1 mg/kg/dan, kao niti kod odraslih štakora pri dozi od 5 mg/kg/dan (1,6 puta više odnosno 7,8 puta više od izloženosti {AUC} kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg).

Slična toksičnost povezana s metilnaltreksonbromidom opažena je kako kod mladih, tako i kod odraslih pasa nakon što su 13 tjedana dobivali intravensku injekciju metilnaltreksonbromida. Kod odraslih i mladih pasa koji su dobivali dozu metilnaltreksonbromida od 20 mg/kg/dan, opaženi su klinički znaci koji ukazuju na toksičnost na CNS i produljenje QTc intervala. Niti kod mladih niti kod odraslih pasa nisu nastupili štetni učinci pri dozi od 5 mg/kg/dan (44 puta veća izloženost {AUC} nego kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Natrijev kalcijev edetat
Glicinklorid
Voda za injekciju
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon uvlačenja u štrcaljku za injekciju:

Radi osjetljivosti na svjetlost, otopina za injekciju mora se upotrijebiti u roku od 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u štrcaljki, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirno silikatno staklo tipa I, bočica za jednokratnu primjenu, sivi čep od butil gume i aluminijski prsten s *flip-off* kapičicom.

Jedna bočica sadrži 0,6 ml otopine za injekciju.

Veličine pakiranja su:

1 bočica; ili
2 bočice s 2 sterilne štrcaljke za injekciju od 1 ml s iglom na uvlačenje i 4 alkoholom natopljena jastučića; ili
7 bočica sa 7 sterilnih štrcaljki za injekciju od 1 ml s iglom na uvlačenje i 14 alkoholom natopljenih jastučića; ili

2 bočice s 2 sterilne štrcaljke za injekciju od 1 ml s iglom sa sigurnosnim štitnikom i 4 alkoholom natopljena jastučića; ili
7 bočica sa 7 sterilnih štrcaljki za injekciju od 1 ml s iglom sa sigurnosnim štitnikom i 14 alkoholom natopljenih jastučića.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove: 27. svibnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Relistor 8 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 8 mg metilnaltreksonbromida.

Jedan ml otopine sadrži 20 mg metilnaltreksonbromida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blijedo-žuta otopina, uglavnom bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Relistor je indiciran za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima kada odgovor na terapiju laksativima nije dovoljan u odraslih bolesnika, u dobi od 18 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s kroničnom boli (osim bolesnika s uznapredovalom bolešću koji primaju palijativnu skrb)

Preporučena doza metilnaltreksonbromida iznosi 12 mg (0,6 ml otopine) supkutano, po potrebi, i primjenjuje se u najmanje 4 doze tjedno, najviše jedanput dnevno (7 doza tjedno).

U ovih bolesnika, liječenje uobičajenim laksativima treba prekinuti prilikom početka liječenja lijekom Relistor (vidjeti dio 5.1).

Napunjenu štrcaljku s 8 mg lijeka Relistor treba koristiti isključivo za liječenje ovih bolesnika kada postojeća medicinska stanja zahtijevaju smanjenje doze na 8 mg (0,4 ml otopine), vidjeti dio Posebne populacije.

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću (bolesnici koji primaju palijativnu skrb)

Preporučena doza metilnaltreksonbromida iznosi 8 mg (0,4 ml otopine) (za bolesnike koji teže 38 – 61 kg) ili 12 mg (0,6 ml otopine) (za bolesnike koji teže 62 - 114 kg).

Uobičajeni raspored primjene je jedna doza svaki drugi dan. Ovisno o kliničkoj procjeni, doze se mogu davati i u većim razmacima.

Bolesnici mogu primiti dvije uzastopne doze u razmaku od 24 sata, samo u slučajevima kada nije bilo odgovora (stolice) na dozu od prethodnog dana.

Bolesnici čija je težina manja od 38 kg ili veća od 114 kg moraju koristiti bočice Relistora jer se preporučena doza u mg/kg ne može precizno primijeniti korištenjem napunjenih štrcaljki.

U bolesnika koji primaju palijativnu skrb, Relistor se dodaje liječenju uobičajenim laksativima (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starija populacija

Ne preporučuje se prilagodba doze u skladu s dobi (vidjeti dio 5.2).

Osobe s oštećenjem funkcije bubrega

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), a koji teže od 62 do 114 kg, doza metilnaltreksonbromida mora se smanjiti s 12 mg na 8 mg (0,4 ml otopine).

Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega čija je težina izvan raspona od 62 do 114 kg (vidjeti dio 5.2), potrebno je smanjiti dozu u mg/kg za 50%. Ovi bolesnici moraju koristiti bočice Relistora, a ne napunjenu štrcaljku. Nema podataka o bolesnicima koji su na dijalizi s bolešću bubrega u završnom stadiju te se stoga metilnaltreksonbromid ne preporučuje kod ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga metilnaltreksonbromidne preporučuje kod ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost metilnaltreksonbromida u djece u dobi do 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Relistor se daje kao supkutana injekcija.

Preporučuje se stalna promjena mjesta injekcije. Ne preporučuje se davanje injekcije na mjestima gdje je koža osjetljiva, natučena, crvena ili tvrda. Treba izbjegavati mjesta s ožiljcima ili strijama.

Tri tjelesne regije koje se preporučuju za davanje injekcije Relistora su natkoljenice, trbuh i nadlaktice.

Relistor se može injicirati neovisno o obrocima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je primjena metilnaltreksonbromida kod bolesnika s poznatom ili suspektom mehaničkom gastrointestinalnom opstrukcijom, bolesnika s povećanim rizikom za rekurentnu opstrukciju ili bolesnika s akutnim kirurškim abdomenom zbog moguće gastrointestinalne perforacije..

4.4 Posebna upozorenja ili mjere opreza pri uporabi

Teški simptomi i simptomi koji se pogoršavaju

Bolesnike se mora uputiti da bez odlaganja prijave teške simptome, simptome koji traju i/ili se pogoršavaju.

Pojavi li se tijekom liječenja težak ili trajan proljev, bolesnicima treba savjetovati da ne nastavljaju liječenje metilnaltreksonbromidom te da se posavjetuju sa svojim liječnikom.

Konstipacija koja nije povezana s upotrebom opioda

Aktivnost metilnaltreksonbromida ispitivana je kod bolesnika s konstipacijom uzrokovanom opioidima.

Stoga se Relistor ne smije koristiti za liječenje bolesnika s konstipacijom koja nije povezana s primjenom opioida.

Nagli početak pražnjenja crijeva

Podaci iz kliničkih studija upućuju na to da liječenje metilnaltreksonbromidom može dovesti do brzog pražnjenja crijeva (prosječno unutar 30 do 60 minuta).

Trajanje liječenja

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću

Liječenje metilnaltreksonbromidom nije ispitivano u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću u kliničkim ispitivanjima duže od 4 mjeseca te ga stoga treba primjenjivati samo u ograničenom razdoblju (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje jetre i bubrega

Metilnaltreksonbromid se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetre ili onima s oštećenjem bubrega u završnoj fazi koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalna (GI) stanja i GI perforacija

Metilnaltreksonbromid mora se koristiti oprezno u bolesnika s poznatim ili suspektim lezijama GI trakta.

Primjena metilnaltreksonbromida nije ispitivana kod bolesnika s kolostomijom, peritonejskim kateterom, aktivnom divertikulskom bolešću ili impakcijom fecesa. Stoga se kod ovih bolesnika Relistor smije primjenjivati samo uz povećani oprez.

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne (GI) perforacije nakon primjene metilnaltreksonbromida kod bolesnika sa stanjima koja se mogu povezati s lokaliziranim ili difuznim smanjenjem strukturalnog integriteta u zidu gastrointestinalnog trakta (npr. bolest peptičkog ulkusa, pseudoopstrukcija (Ogilvieov sindrom), divertikularna bolest, infiltrativne zloćudne bolesti gastrointestinalnog trakta ili peritonealne metastaze). Ukupni omjer koristi i rizika treba uzeti u obzir prilikom primjene metilnaltreksonbromida kod bolesnika s ovim ili drugim stanjima koja mogu dovesti do oštećenja integriteta zida gastrointestinalnog trakta (npr. Chronova bolest). Bolesnici trebaju biti nadzirani zbog moguće pojave teške, perzistirajuće boli ili pogoršanja boli u abdomenu; treba obustaviti primjenu metilnaltreksonbromida pri pojavi ovih simptoma.

Ustezanje od opioda

Simptomi povezani s ustezanjem od opioida, uključujući hiperhidrozu, zimicu, povraćanje, bol u abdomenu, palpitacije, i crvenilo pojavili su se kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom. Bolesnici koji imaju oštećenje krvno-moždane barijere mogu biti pod povećanim rizikom ustezanja od opioida i/ili smanjene analgezije. Ovo treba uzeti u obzir prilikom propisivanja metilnaltreksonbromida takvim bolesnicima.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. praktički ne sadrži natrij.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metilnaltreksonbromid ne utječe na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450 (CYP). Metilnaltreksonbromid se u vrlo maloj mjeri metabolizira djelovanjem CYP izoenzima. *In vitro* ispitivanja metabolizma pokazuju da metilnaltreksonbromid ne inhibira aktivnost CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4, dok je istovremeno slabi inhibitor metabolizma modela CYP2D6 supstrata. U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova na odraslim zdravim muškim ispitanicima, supkutana doza od 0,3 mg/kg metilnaltreksonbromida nije značajno utjecala na metabolizam dekstrometorfana, supstrata CYP2D6.

Mogućnost interakcija lijek-lijek povezana s organskim kationskim transporterom (OTC) između metilnaltreksonbromida i OCT inhibitora ispitivana je kod 18 zdravih ispitanika uspoređivanjem farmakokinetičkih profila pojedinačne doze metilnaltreksonbromida prije i poslije višekratnih doza 400 mg cimetidina. Bubrežni klirens metilnaltreksonbromida bio je smanjen nakon višestrukog doziranja cimetidina (s 31 l/h na 18 l/h). To je međutim dovelo do manjeg pada ukupnog klirensa (sa 107 l/h na 95 l/h). U skladu s tim, nije opažena značajna promjena niti AUC metilnaltreksonbromida niti C_{max} , prije i poslije višekratnih doza cimetidina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni metilnaltreksonbromida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod velikih doza (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik kod ljudi nije poznat. Metilnaltreksonbromid se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako to nije nužno potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se metilnaltreksonbromid u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje metilnaltreksonbromida u mlijeko životinja. Potrebno je odlučiti da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje metilnaltreksonbromidom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja metilnaltreksonbromidom za ženu.

Plodnost

Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150 mg/kg/dan smanjile su plodnost kod štakora. Doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veće doze od izloženosti [AUC] kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na plodnost ili opću reproduktivnu sposobnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Metilnaltreksonbromid malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Može se javiti omaglica, koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod svih bolesnika koji su primali metilnaltreksonbromid tijekom svih faza placebom kontroliranih ispitivanja bile su abdominalna bol, mučnina, proljev i flatulencija. Općenito su te nuspojave bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava je klasificirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su unutar svake skupine učestalosti prikazane redoslijedom u padajućem nizu prema ozbiljnosti:

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica

Često: simptomi slični ustezanju od opioida (kao zimica, tremor, rinoreja, piloerekcija, navale vrućine, palpitacija, hiperhidroza, povraćanje, bol u abdomenu)

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznato: gastrointestinalna perforacija (vidjeti dio 4.4)

Često: povraćanje

Vrlo često: abdominalna bol, mučnina, proljev, flatulencija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: reakcije na mjestu injekcije (npr. probadanje, žarenje, bol, crvenilo, edem)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U ispitivanju na zdravim drugovoljcima opažena je ortostatska hipotenzija povezana s dozom od 0,64 mg/kg, koja je davana kao intravenski bolus.

U slučaju predoziranja treba pratiti znakove i simptome ortostatske hipotenzije i prijaviti ih liječniku. Liječenje se započinje po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Laksativi, Periferni antagonisti opioidnih receptora, ATK oznaka: A06AH01

Mehanizam djelovanja

Metilnaltreksonbromid je selektivni antagonist vezivanja opioida na mu-receptor. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je metilnaltreksonbromid antagonist mu-opioidnog receptora (konstanta inhibicije [K_i] = 28 nM), s 8 puta slabijim afinitetom za kappa opioidne receptore (K_i = 230 nM) i značajno smanjenim afinitetom za delta opioidne receptore.

Sposobnost prolaska metilnaltreksonbromida, kao kvarternog amina, kroz krvno-moždanu barijeru je ograničena. To omogućuje metilnaltreksonbromidu da djeluje kao periferni antagonist mu-opioidnih receptora u tkivima poput gastrointestinalnog trakta, a da ne utječe na analgetički učinak posredovan opioidima na središnji živčani sustav.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s kroničnom nemalignom boli (doza od 12 mg)

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida u liječenju konstipacije uzrokovane opioidima u bolesnika s kroničnom nemalignom boli dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 3356). U ovom ispitivanju medijan dobi bolesnika je

iznosio 49 godina (raspon 23 - 83); 60% bolesnika bile su žene. Većina bolesnika je imala primarnu dijagnozu boli u leđima.

U ispitivanju 3356 uspoređeni su 4-tjedni režimi liječenja metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg jedanput dnevno i metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg svaki drugi dan s placebo. Nakon 4-tjednog, dvostruko slijepog razdoblja slijedilo je 8-tjedno, otvoreno razdoblje tijekom kojeg je metilnaltreksonbromid primjenjivan po potrebi, ali ne češće od jedanput dnevno. Ukupno 460 bolesnika (metilnaltreksonbromid u dozi od 12 mg jedanput dnevno, n=150, metilnaltreksonbromid u dozi od 12 mg svaki drugi dan, n=148, placebo, n=162) je liječeno u dvostruko slijepom razdoblju. Bolesnici su u anamnezi imali kroničnu nemalignu bol i uzimali su opioide u stabilnim dozama ekvivalentnim najmanje 50 mg oralnog morfina dnevno. Bolesnici su imali konstipaciju uzrokovanu opioidima (< 3 pražnjenja crijeva tjedno tijekom razdoblja probira bez primjene dodatnog laksativa). Bolesnici su morali prekinuti sa svim ranijim terapijama laksativima.

Prvi koprimarni ishod ispitivanja bio je udio bolesnika s pražnjenjem crijeva bez primjene dodatnog laksativa (engl. *rescue free bowen movements*), unutar 4 sata od primjene prve doze, a drugi koprimarni ishod bio je postotak aktivnih injekcija koje su uzrokovale pražnjenje crijeva bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata tijekom dvostruko slijepe faze. Pražnjenje crijeva bez primjene dodatnog laksativa definirano je kao pražnjenje crijeva do kojeg je došlo bez primjene laksativa u prethodna 24 sata.

Udio bolesnika s pražnjenjem crijeva bez primjene dodatnog laksativa, unutar 4 sata od prve doze iznosio je 34,2% u kombiniranoj skupini s metilnaltreksonbromidom naspram 9,9% u placebo skupini ($p<0,0001$). Prosječni postotak metilnaltreksonbromida koji je doveo do pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa, unutar 4 sata iznosio je 28,9% za skupinu koja je uzimala lijek jedanput dnevno, odnosno 30,2% za skupinu koja je uzimala lijek svaki drugi dan u usporedbi s 9,4%, odnosno 9,3% za odgovarajući placebo režim ($p<0,001$).

Ključni sekundarni ishod ispitivanja, tj. prilagođena srednja promjena od početka u pražnjenju crijeva bez primjene dodatnog laksativa iznosila je 3,1 u skupini koja je liječena metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg jedanput dnevno, 2,1 u skupini koja je liječena metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg svaki drugi dan te 1,5 u placebo skupini tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog razdoblja. Razlika između metilnaltreksonbromida u dozi od 12 mg jedanput dnevno i placeba u iznosu od 1,6 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno statistički je značajna ($p<0,001$) i klinički bitna.

Drugim sekundarnim ishodom ispitivan je udio bolesnika s ≥ 3 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno tijekom 4-tjedne dvostruko slijepe faze. Ovo je postignuto u 59% bolesnika u skupini koja je svakodnevno primala metilnaltrekson u dozi od 12 mg ($p<0,001$ naspram placeba), u 61% bolesnika u skupini koja je primala metilnaltrekson svaki drugi dan ($p<0,001$ naspram placeba) i u 38% bolesnika koji su primali placebo. Dopunskom analizom ispitivan je postotak bolesnika koji su postigli ≥ 3 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno i povećanje od ≥ 1 potpunog pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno tijekom najmanje 3 od 4 tjedna u kojima su primali lijek. Ovo je postignuto u 28,7% bolesnika u skupini koja je svakodnevno primala metilnaltrekson u dozi od 12 mg ($p<0,001$ naspram placeba), u 14,9% bolesnika u skupini koja je primala metilnaltrekson svaki drugi dan ($p<0,012$ naspram placeba) i u 6,2% bolesnika koji su primali placebo.

Nije bilo dokaza koji bi upućivali na to da spol ima učinke na sigurnost ili djelotvornost. Budući da su bolesnici bijele rase činili najveći dio ispitivane populacije (90%), nije se mogao analizirati učinak rase. Medijan dnevne doze opioida nije značajno varirao od početne doze ni kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom ni kod bolesnika koji su primali placebo.

Nisu opažene klinički značajne promjene od početne vrijednosti stupnjevanja boli ni kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom ni kod bolesnika koji su primali placebo.

Primjena metilnaltreksonbromida za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima dulje od 48 tjedana nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima.

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida u liječenju konstipacije uzrokovane opioidima kod bolesnika koji primaju palijativnu skrb pokazana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. U ovim ispitivanjima medijan dobi bio je 68 godina (raspon 21 – 100); 51% bolesnika bile su žene. U oba ispitivanja bolesnici su imali uznapredovalu terminalnu bolest s ograničenim očekivanjem trajanja života, a većina je bila s primarnom dijagnozom neizlječivog raka; ostale primarne dijagnoze uključivale su terminalni stadij KOPB/emfizema, kardiovaskularnu bolest/zatajenje srca, Alzheimerovu bolest/demenciju, HIV/AIDS ili druge uznapredovale bolesti. Prije probira kod bolesnika je inducirana konstipacija opioidima, definirana ili kao < 3 stolice tijekom proteklog tjedna ili kao izostanak stolice tijekom > 2 dana.

U ispitivanju 301 uspoređen je metilnaltreksonbromid, davan kao jednokratna, dvostruko slijepa supkutana doza od 0,15 mg/kg ili 0,3 mg/kg, s placebom. Nakon dvostruko slijepo doziranje je otvoreno razdoblje doziranja od 4 tjedna u kojem je metilnaltreksonbromid primjenjivan po potrebi, ne češće od jedne doze tijekom 24 sata. Tijekom oba razdoblja ispitivanja bolesnici su zadržali svoj uobičajeni režim laksativa. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja ukupno je liječeno 154 bolesnika (metilnaltreksonbromid 0,15 mg/kg, n = 47; metilnaltreksonbromid 0,3 mg/kg, n = 55; placebo, n = 52). Primarni ishod ispitivanja bio je udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon primjene dvostruko slijepo doziranja lijeka. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom imali su značajno veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon dvostruko slijepo doziranja (62% za 0,15 mg/kg i 58% za 0,3 mg/kg) od bolesnika koji su primili placebo (14%); p<0,0001 za svaku dozu u odnosu na placebo.

U ispitivanju 302 uspoređene su dvostruko slijepo doziranje metilnaltreksonbromida koji je davan svaki drugi dan tijekom 2 tjedna, s placebom. Tijekom prvog tjedna (dani 1, 3, 5, 7) bolesnici su primili ili metilnaltreksonbromid od 0,15 mg/kg ili placebo. Tijekom drugog tjedna doza koju su bolesnici primali mogla se povisiti na 0,30 mg/kg ako je bolesnik imao 2 ili manje laksacija bez primjene dodatnog laksativa do 8. dana. U bilo kojem trenutku bolesnikova doza mogla se smanjiti u skladu s podnošljivošću. Analizirani su podaci 133 bolesnika (62 metilnaltreksonbromid, 71 placebo). Postavljena su dva primarna ishoda: udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon davanja prve doze ispitivanog lijeka i udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon davanja najmanje 2 od prve 4 doze lijeka. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom imali su veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon davanja prve doze lijeka (48%) od bolesnika koji su primili placebo (16%); p<0,0001. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom također su imali značajno veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon davanja najmanje 2 od prve 4 doze lijeka (52%) od bolesnika koji su primili placebo (9%); p=0,0001. Konzistencija stolice nije značajno poboljšana kod bolesnika koji su na početku imali mekanu stolicu.

U oba ispitivanja nije bilo dokaza koji bi upućivali na to da dob ili spol imaju učinke na djelotvornost ili sigurnost lijeka. Budući da su bolesnici bijele rase činili najveći dio ispitivane populacije (88%), nije se mogao analizirati učinak rase.

Trajanje učinaka pokazano je u ispitivanju 302, u kojem je stopa odgovora s laksacijom bila stalno prisutna od 1. do 7. doze lijeka tijekom dvostruko slijepog razdoblja od 2 tjedna.

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida također su dokazane u otvorenoj fazi istraživanja liječenjem od 2. dana do 4. tjedna u ispitivanju 301, kao i u dva otvorena, produžena ispitivanja (301EXT i 302EXT), u kojima je metilnaltreksonbromid po potrebi davan do 4 mjeseca (samo 8 bolesnika toliko vremena). Ukupno je 136, 21 i 82 bolesnika primilo barem jednu otvorenu dozu u ispitivanjima 301, 301EXT, odnosno 302EXT. Relistor je davan svaka 3,2 dana (medijan intervala doziranja, s rasponom od 1 do 39 dana).

Kod bolesnika koji su nastavili s liječenjem, stopa odgovora s laksacijom bila je održana tijekom produžetka ispitivanja.

U navedenim ispitivanjima nije opažena značajna povezanost između ishodišne doze opioda i odgovora s laksacijom kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom. Nadalje, medijan dnevne doze opioda nije se značajno razlikovao od ishodišne vrijednosti bilo kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom, ili kod bolesnika koji su primili placebo. Nisu opažene klinički značajne promjene stupnjevanja boli, bilo kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom, ili kod bolesnika koji su primili placebo.

Učinak na srčanu repolarizaciju

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama ispitivan je EKG nakon jednokratnih supkutanih doza metilnaltreksonbromida (0,15, 0,30 i 0,50 mg/kg) kod 207 zdravih dobrovoljaca, pri čemu nisu nađeni znakovi prolongacije QT/QTc intervala niti učinci na sekundarne EKG parametre ili morfologiju kompleksa u usporedbi s placeboom i pozitivnim kontrolama (peroralno davanje 400 mg moksifloksacina).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Metilnaltreksonbromid se brzo apsorbira, pri čemu se vršne koncentracije ($C_{\max}$) postižu otprilike 0,5 sati nakon supkutane primjene. $C_{\max}$ i površina ispod krivulje odnosa između koncentracije u plazmi i vremena (AUC) povećavaju se s povećavanjem doze od 0,15 mg/kg na 0,50 mg/kg. Apsolutna bioraspoloživost supkutane doze od 0,30 mg/kg u odnosu na intravensku dozu od 0,30 mg/kg iznosi 82%.

Distribucija

Metilnaltreksonbromid podliježe umjerenoj distribuciji u tkiva. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi oko 1,1 l/kg. Metilnaltreksonbromid se minimalno veže uz proteine ljudske plazme (11,0% do 15,3%), što je određeno metodom ekvilibrijske dijalize.

Biotransformacija

Metilnaltreksonbromid se kod ljudi metabolizira u umjerenom opsegu, kako je utvrđeno na temelju metabolita metilnaltreksonbromida koji su nađeni u izlučevinama. Čini se da je glavni metabolički put konverzija u izomere metil-6-naltreksola i metilnaltrekson sulfat. Svaki od izomera metil-6-naltreksola posjeduje nešto slabiju antagonističku aktivnost od ishodišnog lijeka te nisku izloženost u plazmi od oko 8% od tvari povezanih s lijekom. Metilnaltrekson sulfat je inaktivni metabolit i prisutan je u plazmi na razini od oko 25 % tvari povezanih s lijekom. N-demetilacija metilnaltreksonbromida kojom nastaje naltrekson nije značajna, a odgovara za 0,06% primijenjene doze.

Eliminacija

Metilnaltreksonbromid se u prvom redu eliminira kao nepromijenjena djelatna tvar. Oko polovica doze izlučuje se u urin, a u manjoj mjeri u stolici. Terminalno poluvrijeme uklanjanja ($t_{1/2}$) iznosi oko 8 sati.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Učinak blagog i umjerenog oštećenja jetre na sistemsku izloženost metilnaltreksonbromidu ispitan je na po 8 ispitanika (8 za blago i 8 za umjereno oštećenje), s Child-Pugh stadijem A i B, u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Rezultati nisu pokazali značajni učinak oštećenja jetre na AUC ili $C_{\max}$ metilnaltreksonbromida. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku metilnaltreksonbromida nije ispitan.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju na dobrovoljcima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega koji su primili jednokratnu dozu od 0,30 mg/kg metilnaltreksonbromida, oštećenje bubrega imalo je značajan učinak na izlučivanje metilnaltreksonbromida bubrezima. Bubrežni klirens metilnaltreksonbromida smanjivao se proporcionalno rastućem stupnju oštećenja bubrega. Teško oštećenje bubrega dovelo je do smanjenja renalnog klirensa metilnaltreksonbromida za 8 do 9 puta; međutim, ovo je dovelo do samo dvostrukog povećanja ukupne izloženosti metilnaltreksonbromidu (AUC). Nije došlo do značajne promjene C_{max} . Na bolesnicima s terminalnim stadijem bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu, ispitivanja nisu provedena.

Pedijatrijska populacija

Na pedijatrijskoj populaciji nisu provedena ispitivanja (vidjeti dio 4.2).

Starija populacija

U ispitivanju u kojemu je uspoređen farmakokinetički profil metilnaltreksonbromida nakon jednokratne i višekratne intravenske doze od 24 mg kod zdravih, mladih (18 do 45 godina, n=10) i starijih ispitanika (u dobi od 65 godina i stariji n=10), bilo je utvrđeno da je učinak dobi na izloženost metilnaltreksonbromidu zanemariv. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže kod starijih osoba bile su 545 ng/ml i 412 ng•h/ml, odnosno oko 8,1% i 20% veće od istih vrijednosti kod mlađih ispitanika. Zbog toga se ne preporučuje prilagodba doze u odnosu na dob.

Spol

Nisu opažene značajne razlike s obzirom na spol.

Tjelesna težina

Integrirana analiza farmakokinetičkih podataka kod zdravih ispitanika upućuje na to da se s povećanjem tjelesne težine povećava izloženost metilnaltreksonbromidu s rastućom dozom mg/kg. Srednja vrijednost izloženosti metilnaltreksonbromidu u dozi od 0,15 mg/kg, pri rasponu tjelesne težine od 38 do 114 kg, iznosila je 179 ng•h/ml (raspon= 139 - 240). Ovu izloženost pri dozi od 0,15 mg/kg moguće je postići prilagodbom doze ovisno o tjelesnoj težini, tako što se koristi doza od 8 mg za tjelesnu težinu od 38 do manje od 62 kg, odnosno doza od 12 mg za tjelesnu težinu od 62 do 114 kg, čime se postiže srednja vrijednost izloženosti od 187 ng•h/ml (raspon= 148 - 220). Nadalje, na temelju distribucije tjelesne težine bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanjima 301 i 302, analiza je pokazala da doza od 8 mg kod tjelesne težine od 38 do manje od 62 kg te doza od 12 mg za tjelesnu težinu od 62 do 114 kg odgovara srednjim dozama od 0,16 mg/kg (raspon= 0,21 - 0,13), odnosno 0,16 mg/kg (raspon= 0,19 - 0,11).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i mogućeg kancerogenog djelovanja. Učinci na srčanu aktivnost su opaženi u nekim nekliničkim ispitivanjima na psima (produženo trajanje akcijskog potencijala u Purkinjeovim vlaknima ili produženo trajanje QTc intervala). Mehanizam navedenog učinka nije poznat; međutim, čini se da ne uključuje kalijev ionski kanal kod ljudi (hERG).

Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150 mg/kg/dan smanjile su plodnost kod štakora. Doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veće doze od izloženosti [AUC] kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na plodnost ili opću sposobnost razmnožavanja.

Nije dokazana teratogenost kod štakora ili kunića. Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150/100 mg/kg/dan kod štakora dovele su do smanjene težine potomstva; doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veća izloženost [AUC] nego kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na trudove, porod ili preživljavanje i rast potomstva.

Metilnaltreksonbromid se izlučuje u mlijeku štakora.

Provedena su ispitivanja na mladim štakorima i psima. Nakon primanja intravenske injekcije metilnaltreksonbromida, utvrđeno je da su mladi štakori osjetljiviji od odraslih štakora na toksičnost povezanu s metilnaltreksonbromidom. Kod mladih štakora kojima je metilnaltreksonbromid davan intravenski tijekom 13 tjedana, nastupili su štetni klinički znakovi (pojave konvulzija i teškog disanja) i to pri dozama (≥ 3 mg/kg/dan) i izloženostima (5,4 puta veća izloženost {AUC} nego kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg) koje su bile niže od onih koje su prouzrokovale sličnu toksičnost kod odraslih štakora (20 mg/kg/dan). Kod mladih štakora nisu nastupile negativne nuspojave pri dozi od 1 mg/kg/dan, kao niti kod odraslih štakora pri dozi od 5 mg/kg/dan (1,6 puta više odnosno 7,8 puta više od izloženosti {AUC} kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg).

Slična toksičnost povezana s metilnaltreksonbromidom opažena je kako kod mladih, tako i kod odraslih pasa nakon što su 13 tjedana dobivali intravensku injekciju metilnaltreksonbromida. Kod odraslih i mladih pasa koji su dobivali dozu metilnaltreksonbromida od 20 mg/kg/dan, opaženi su klinički znaci koji ukazuju na toksičnost na CNS i produljenje QTc intervala. Niti kod mladih niti kod odraslih pasa nisu nastupili štetni učinci pri dozi od 5 mg/kg/dan (44 puta veća izloženost {AUC} nego kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Natrijev kalcijev edetat
Glicinklorid
Voda za injekciju
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,4 ml otopine za injekciju.

Napunjena štrcaljka od prozirnog stakla tip I s iglom od nehrđajućeg čelika, plastičnim klipom i krutim polipropilenskim pokrovom za iglu.

Veličine pakiranja: 4, 7, 8, i 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove: 27. svibnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Relistor 12 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.

Jedan ml otopine sadrži 20 mg metilnaltreksonbromida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blijedo-žuta otopina, uglavnom bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Relistor je indiciran za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima kada odgovor na terapiju laksativima nije dovoljan u odraslih bolesnika, u dobi od 18 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s kroničnom boli (osim bolesnika s uznapredovalom bolešću koji primaju palijativnu skrb)

Preporučena doza metilnaltreksonbromida iznosi 12 mg (0,6 ml otopine) supkutano, po potrebi, i primjenjuje se u najmanje 4 doze tjedno, najviše jedanput dnevno (7 doza tjedno).

U ovih bolesnika, liječenje uobičajenim laksativima treba prekinuti prilikom početka liječenja lijekom Relistor (vidjeti dio 5.1).

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću (bolesnici koji primaju palijativnu skrb)

Preporučena doza metilnaltreksonbromida iznosi 8 mg (0,4 ml otopine) (za bolesnike koji teže 38 – 61 kg) ili 12 mg (0,6 ml otopine) (za bolesnike koji teže 62 - 114 kg).

Uobičajeni raspored primjene je jedna doza svaki drugi dan. Ovisno o kliničkoj procjeni, doze se mogu davati i u većim razmacima.

Bolesnici mogu primiti dvije uzastopne doze u razmaku od 24 sata, samo u slučajevima kada nije bilo odgovora (stolice) na dozu od prethodnog dana.

Bolesnici čija je težina manja od 38 kg ili veća od 114 kg moraju koristiti bočice Relistora jer se preporučena doza u mg/kg ne može precizno primijeniti korištenjem napunjenih štrcaljki.

U bolesnika koji primaju palijativnu skrb, Relistor se dodaje liječenju uobičajenim laksativima (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starija populacija

Ne preporučuje se prilagodba doze u skladu s dobi (vidjeti dio 5.2).

Osobe s oštećenjem funkcije bubrega

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), a koji teže od 62 do 114 kg, doza metilnaltreksonbromida mora se smanjiti s 12 mg na 8 mg (0,4 ml otopine).

Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega čija je težina izvan raspona od 62 do 114 kg (vidjeti dio 5.2), potrebno je smanjiti dozu u mg/kg za 50%. Ovi bolesnici moraju koristiti bočice Relistora, a ne napunjenu štrcaljku. Nema podataka o bolesnicima koji su na dijalizi s bolešću bubrega u završnom stadiju te se stoga metilnaltreksonbromid ne preporučuje kod ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga metilnaltreksonbromid ne preporučuje kod ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost metilnaltreksonbromida u djece u dobi do 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Relistor se daje kao supkutana injekcija.

Preporučuje se stalna promjena mjesta injekcije. Ne preporučuje se davanje injekcije na mjestima gdje je koža osjetljiva, natučena, crvena ili tvrda. Treba izbjegavati mjesta s ožiljcima ili strijama.

Tri tjelesne regije koje se preporučuju za davanje injekcije Relistora su natkoljenice, trbuh i nadlaktice.

Relistor se može injicirati neovisno o obrocima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je primjena metilnaltreksonbromida kod bolesnika s poznatom ili suspektom mehaničkom gastrointestinalnom opstrukcijom, bolesnika s povećanim rizikom za rekurentnu opstrukciju ili bolesnika s akutnim kirurškim abdomenom zbog moguće gastrointestinalne perforacije.

4.4 Posebna upozorenja ili mjere opreza pri uporabi

Teški simptomi i simptomi koji se pogoršavaju

Bolesnike se mora uputiti da bez odlaganja prijave teške simptome, simptome koji traju i/ili se pogoršavaju.

Pojavi li se tijekom liječenja težak ili trajan proljev, bolesnicima treba savjetovati da ne nastavljaju liječenje metilnaltreksonbromidom te da se posavjetuju sa svojim liječnikom.

Konstipacija koja nije povezana s upotrebom opioda

Aktivnost metilnaltreksonbromida ispitivana je kod bolesnika s konstipacijom uzrokovanom opiodima.

Stoga se Relistor ne smije koristiti za liječenje bolesnika s konstipacijom koja nije povezana s primjenom opioda.

Nagli početak pražnjenja crijeva

Podaci iz kliničkih studija upućuju na to da liječenje metilnaltreksonbromidom može dovesti do brzog pražnjenja crijeva (prosječno unutar 30 do 60 minuta).

Trajanje liječenja

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću

Liječenje metilnaltreksonbromidom nije ispitivano u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću u kliničkim ispitivanjima duže od 4 mjeseca te ga stoga treba primjenjivati samo u ograničenom razdoblju (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje jetre i bubrega

Metilnaltreksonbromid se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetre ili onima s oštećenjem bubrega u završnoj fazi koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalna (GI) stanja i GI perforacija

Metilnaltreksonbromid mora se koristiti oprezno u bolesnika s poznatim ili suspektnim lezijama GI trakta.

Primjena metilnaltreksonbromida nije ispitivana kod bolesnika s kolostomijom, peritonejskim kateterom, aktivnom divertikulskom bolešću ili impakcijom fecesa. Stoga se kod ovih bolesnika Relistor smije primjenjivati samo uz povećani oprez.

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne (GI) perforacije nakon primjene metilnaltreksonbromida kod bolesnika sa stanjima koja se mogu povezati s lokaliziranim ili difuznim smanjenjem strukturalnog integriteta u zidu gastrointestinalnog trakta (npr. bolest peptičkog ulkusa, pseudoopstrukcija (Ogilvieov sindrom), divertikularna bolest, infiltrativne zloćudne bolesti gastrointestinalnog trakta ili peritonealne metastaze). Ukupni omjer koristi i rizika treba uzeti u obzir prilikom primjene metilnaltreksonbromida kod bolesnika u ovim ili drugim stanjima koja mogu dovesti do oštećenja integriteta zida gastrointestinalnog trakta (npr. Chronova bolest). Bolesnici trebaju biti nadzirani zbog moguće pojave teške, perzistirajuće boli ili pogoršanja boli u abdomenu; treba obustaviti primjenu metilnaltreksonbromida pri pojavi ovih simptoma.

Ustezanje od opioda

Simptomi povezani s ustezanjem od opioda, uključujući hiperhidrozu, zimicu, povraćanje, bol u abdomenu, palpitacije, i crvenilo pojavili su se kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom. Bolesnici koji imaju oštećenje krvno-moždane barijere mogu biti pod povećanim rizikom ustezanja od opioda i/ili smanjene analgezije. Ovo treba uzeti u obzir prilikom propisivanja metilnaltreksonbromida takvim bolesnicima.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. praktički ne sadrži natrij.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metilnaltreksonbromid ne utječe na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450 (CYP). Metilnaltreksonbromid se u vrlo maloj mjeri metabolizira djelovanjem CYP izoenzima. *In vitro* ispitivanja metabolizma pokazuju da metilnaltreksonbromid ne inhibira aktivnost CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4, dok je istovremeno slabi inhibitor metabolizma modela CYP2D6 supstrata. U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova na odraslim zdravim muškim ispitanicima, supkutana doza od 0,3 mg/kg metilnaltreksonbromida nije značajno utjecala na metabolizam dekstrometorfana, supstrata CYP2D6.

Mogućnost interakcija lijek-lijek povezana s organskim kationskim transporterom (OTC) između metilnaltreksonbromida i OCT inhibitora ispitivana je kod 18 zdravih ispitanika uspoređivanjem farmakokinetičkih profila pojedinačne doze metilnaltreksonbromida prije i poslije višekratnih doza

400 mg cimetidina. Bubrežni klirens metilnaltreksonbromida bio je smanjen nakon višestrukog doziranja cimetidina (s 31 l/h na 18 l/h). To je međutim dovelo do manjeg pada ukupnog klirensa (sa 107 l/h na 95 l/h). U skladu s tim, nije opažena značajna promjena niti AUC metilnaltreksonbromida niti C_{max} , prije i poslije višekratnih doza cimetidina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni metilnaltreksonbromida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod velikih doza (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik kod ljudi nije poznat. Metilnaltreksonbromid se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako to nije nužno potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se metilnaltreksonbromid u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje metilnaltreksonbromida u mlijeko životinja. Potrebno je odlučiti da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje metilnaltreksonbromidom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja metilnaltreksonbromidom za ženu.

Plodnost

Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150 mg/kg/dan smanjile su plodnost kod štakora. Doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veće doze od izloženosti [AUC] kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na plodnost ili opću reproduktivnu sposobnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Metilnaltreksonbromid malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Može se javiti omaglica, koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod svih bolesnika koji su primali metilnaltreksonbromid tijekom svih faza placebom kontroliranih ispitivanja bile su abdominalna bol, mučnina, proljev i flatulencija. Općenito su te nuspojave bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava je klasificirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su unutar svake skupine učestalosti prikazane redosljedom u padajućem nizu ozbiljnosti:

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica

Često: simptomi slični ustezanju od opioda (kao zimica, tremor, rinoreja, piloerekcija, navale vrućine, palpitacija, hiperhidroza, povraćanje, bol u abdomenu)

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznato: gastrointestinalna perforacija (vidjeti dio 4.4)

Često: povraćanje

Vrlo često: abdominalna bol, mučnina, proljev, flatulencija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: reakcije na mjestu injekcije (npr. probadanje, žarenje, bol, crvenilo, edem)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima opažena je ortostatska hipotenzija povezana s dozom od 0,64 mg/kg, koja je davana kao intravenski bolus.

U slučaju predoziranja treba pratiti znakove i simptome ortostatske hipotenzije i prijaviti ih liječniku. Liječenje se započinje po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Laksativi, Periferni antagonisti opioidnih receptora, ATK oznaka: A06AH01

Mehanizam djelovanja

Metilnaltreksonbromid je selektivni antagonist vezivanja opioida na mu-receptor. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je metilnaltreksonbromid antagonist mu-opioidnog receptora (konstanta inhibicije [K_i] = 28 nM), s 8 puta slabijim afinitetom za kappa opioidne receptore (K_i = 230 nM) i značajno smanjenim afinitetom za delta opioidne receptore.

Sposobnost prolaska metilnaltreksonbromida, kao kvarternog amina, kroz krvno-moždanu barijeru je ograničena. To omogućuje metilnaltreksonbromidu da djeluje kao periferni antagonist mu-opioidnih receptora u tkivima poput gastrointestinalnog trakta, a da ne utječe na analgetički učinak posredovan opioidima na središnji živčani sustav.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s kroničnom nemalignom boli

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida u liječenju konstipacije uzrokovane opioidima u bolesnika s kroničnom nemalignom boli dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 3356). U ovom ispitivanju medijan dobi bolesnika je iznosio 49 godina (raspon 23 - 83); 60% bolesnika bile su žene. Većina bolesnika je imala primarnu dijagnozu boli u leđima.

U ispitivanju 3356 uspoređena su 4-tjedni režimi liječenja metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg jedanput dnevno i metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg svaki drugi dan s placebom. Nakon 4-tjednog, dvostruko slijepog razdoblja slijedilo je 8-tjedno, otvoreno razdoblje tijekom kojeg je metilnaltreksonbromid primjenjivan po potrebi, ali ne češće od jedanput dnevno. Ukupno 460 bolesnika (metilnaltreksonbromid u dozi od 12 mg jedanput dnevno, n=150, metilnaltreksonbromid u dozi od 12 mg svaki drugi dan, n=148, placebo, n=162) je liječeno u dvostruko slijepom razdoblju. Bolesnici su u anamnezi imali kroničnu nemalignu bol i uzimali su opioide u stabilnim dozama ekvivalentnim najmanje 50 mg oralnog morfina dnevno. Bolesnici su imali konstipaciju uzrokovanu opioidima (< 3 pražnjenja crijeva tjedno tijekom razdoblja probira bez primjene dodatnog laksativa). Bolesnici su morali prekinuti sa svim ranijim terapijama laksativima.

Prvi koprimaryni ishod ispitivanja bio je udio bolesnika s pražnjenjem crijeva bez primjene dodatnog laksativa (engl. *rescue free bowel movements*), unutar 4 sata od primjene prve doze, a drugi koprimaryni ishod bio je postotak aktivnih injekcija koje su uzrokovale pražnjenje crijeva bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata tijekom dvostruko slijepo faze. Pražnjenje crijeva bez dodatnog laksativa definirano je kao pražnjenje crijeva do kojeg je došlo bez primjene laksativa u prethodna 24 sata.

Udio bolesnika s pražnjenjem crijeva bez primjene dodatnog laksativa, unutar 4 sata od prve doze iznosio je 34,2% u kombiniranoj skupini s metilnaltreksonbromidom naspram 9,9% u placebo skupini ($p<0,0001$). Prosječni postotak metilnaltreksonbromida koji je doveo do pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa, unutar 4 sata iznosio je 28,9% za skupinu koja je uzimala lijek jedanput dnevno, odnosno 30,2% za skupinu koja je uzimala lijek svaki drugi dan u usporedbi s 9,4%, odnosno 9,3% za odgovarajući placebo režim ($p<0,001$).

Ključni sekundarni ishod ispitivanja tj. prilagođena srednja promjena od početka u pražnjenju crijeva bez primjene dodatnog laksativa iznosila je 3,1 u skupini koja je liječena metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg jedanput dnevno, 2,1 u skupini koja je liječena metilnaltreksonbromidom u dozi od 12 mg svaki drugi dan te 1,5 u placebo skupini tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog razdoblja. Razlika između metilnaltreksonbromida u dozi od 12 mg jedanput dnevno i placeba u iznosu od 1,6 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno statistički je značajna ($p<0,001$) i klinički bitna.

Drugim sekundarnim ishodom ispitivan je udio bolesnika s ≥ 3 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno tijekom 4-tjedne dvostruko slijepo faze. Ovo je postignuto u 59% bolesnika u skupini koja je svakodnevno primala metilnaltrekson u dozi od 12 mg ($p<0,001$ naspram placebo), u 61% bolesnika u skupini koja je primala metilnaltrekson svaki drugi dan ($p<0,001$ naspram placebo) i u 38% bolesnika koji su primali placebo. Dopunskom analizom ispitivan je postotak bolesnika koji su postigli ≥ 3 pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno i povećanje od ≥ 1 potpunog pražnjenja crijeva bez primjene dodatnog laksativa tjedno tijekom najmanje 3 od 4 tjedna u kojima su primali lijek. Ovo je postignuto u 28,7% bolesnika u skupini koja je svakodnevno primala metilnaltrekson u dozi od 12 mg ($p<0,001$ naspram placebo), u 14,9% bolesnika u skupini koja je primala metilnaltrekson svaki drugi dan ($p<0,012$ naspram placebo) i u 6,2% bolesnika koji su primali placebo.

Nije bilo dokaza koji bi upućivali na to da spol ima učinke na sigurnost ili djelotvornost. Budući da su bolesnici bijele rase činili najveći dio ispitivane populacije (90%), nije se mogao analizirati učinak rase. Medijan dnevne doze opioida nije značajno varirao od početne doze ni kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom ni kod bolesnika koji su primali placebo.

Nisu opažene klinički značajne promjene od početnih vrijednosti stupnjevanja boli ni kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom ni kod bolesnika koji su primali placebo.

Primjena metilnaltreksonbromida za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima dulje od 48 tjedana nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima.

Konstipacija uzrokovana opioidima u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida u liječenju konstipacije uzrokovane opioidima kod bolesnika koji primaju palijativnu skrb pokazana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. U ovim ispitivanjima medijan dobi bio je 68 godina (raspon 21 – 100); 51% bolesnika bile su žene. U oba ispitivanja bolesnici su imali uznapredovalu terminalnu bolest s ograničenim očekivanjem trajanja života, a većina je bila s primarnom dijagnozom neizlječivog raka; ostale primarne dijagnoze uključivale su terminalni stadij KOPB/emfizema, kardiovaskularnu bolest/zatajenje srca, Alzheimerovu bolest/demenciju, HIV/AIDS ili druge uznapredovale bolesti. Prije probira kod bolesnika je inducirana konstipacija opioidima, definirana ili kao < 3 stolice tijekom proteklog tjedna ili kao izostanak stolice tijekom > 2 dana.

U ispitivanju 301 uspoređen je metilnaltreksonbromid, davan kao jednokratna, dvostruko slijepa supkutana doza od 0,15 mg/kg ili 0,3 mg/kg, s placebom. Nakon dvostruko slijepa doze slijedilo je otvoreno razdoblje doziranja od 4 tjedna u kojem je metilnaltreksonbromid primjenjivan po potrebi, ne češće od jedne doze tijekom 24 sata. Tijekom oba razdoblja ispitivanja bolesnici su zadržali svoj uobičajeni režim laksativa. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja ukupno je liječeno 154 bolesnika (metilnaltreksonbromid 0,15 mg/kg, n = 47; metilnaltreksonbromid 0,3 mg/kg, n = 55; placebo, n = 52). Primarni ishod ispitivanja bio je udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon primjene dvostruko slijepa doze ispitivanog lijeka. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom imali su značajno veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon dvostruko slijepa doze (62% za 0,15 mg/kg i 58% za 0,3 mg/kg) od bolesnika koji su primili placebo (14%); $p < 0,0001$ za svaku dozu u odnosu na placebo.

U ispitivanju 302 uspoređene su dvostruko slijepa supkutane doze metilnaltreksonbromida koji je davan svaki drugi dan tijekom 2 tjedna, s placebom. Tijekom prvog tjedna (dani 1, 3, 5, 7) bolesnici su primili ili metilnaltreksonbromid od 0,15 mg/kg ili placebo. Tijekom drugog tjedna doza koju su bolesnici primali mogla se povisiti na 0,30 mg/kg ako je bolesnik imao 2 ili manje laksacija bez primjene dodatnog laksativa do 8. dana. U bilo kojem trenutku bolesnikova doza mogla se smanjiti u skladu s podnošljivošću. Analizirani su podaci 133 bolesnika (62 metilnaltreksonbromid, 71 placebo). Postavljena su dva primarna ishoda: udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon davanja prve doze ispitivanog lijeka i udio bolesnika s laksacijom bez primjene dodatnog laksativa unutar 4 sata nakon davanja najmanje 2 od prve 4 doze lijeka. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom imali su veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon davanja prve doze lijeka (48%) od bolesnika koji su primili placebo (16%); $p < 0,0001$. Bolesnici liječeni metilnaltreksonbromidom također su imali značajno veću stopu laksacije unutar 4 sata nakon davanja najmanje 2 od prve 4 doze lijeka (52%) od bolesnika koji su primili placebo (9%); $p = 0,0001$. Konzistencija stolice nije značajno poboljšana kod bolesnika koji su na početku imali mekanu stolicu.

U oba ispitivanja nije bilo dokaza koji bi upućivali na to da dob ili spol imaju učinke na djelotvornost ili sigurnost lijeka. Budući da su bolesnici bijele rase činili najveći dio ispitivane populacije (88%), nije se mogao analizirati učinak rase.

Trajanje učinaka pokazano je u ispitivanju 302, u kojem je stopa odgovora s laksacijom bila stalno prisutna od 1. do 7. doze lijeka tijekom dvostruko slijepog razdoblja od 2 tjedna.

Djelotvornost i sigurnost metilnaltreksonbromida također su dokazane u otvorenoj fazi istraživanja liječenjem od 2. dana do 4. tjedna u ispitivanju 301, kao i u dva otvorena, produžena ispitivanja (301EXT i 302EXT), u kojima je metilnaltreksonbromid po potrebi davan do 4 mjeseca (samo 8 bolesnika toliko vremena). Ukupno je 136, 21 i 82 bolesnika primilo barem jednu otvorenu dozu u ispitivanjima 301, 301EXT, odnosno 302EXT. Relistor je davan svaka 3,2 dana (medijan intervala doziranja, s rasponom od 1 do 39 dana).

Kod bolesnika koji su nastavili s liječenjem, stopa odgovora s laksacijom bila je održana tijekom produžetka ispitivanja.

U navedenim ispitivanjima nije opažena značajna povezanost između ishodišne doze opioida i odgovora s laksacijom kod bolesnika koji su liječeni metilnaltreksonbromidom. Nadalje, medijan

dnevne doze opioida nije se značajno razlikovao od ishodišne vrijednosti bilo kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom, ili kod bolesnika koji su primili placebo. Nisu opažene klinički značajne promjene stupnjevanja boli, bilo kod bolesnika liječenih metilnaltreksonbromidom, ili kod bolesnika koji su primili placebo.

Učinak na srčanu repolarizaciju

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama ispitivan je EKG nakon jednokratnih supkutanih doza metilnaltreksonbromida (0,15, 0,30 i 0,50 mg/kg) kod 207 zdravih dobrovoljaca, pri čemu nisu nađeni znakovi prolongacije QT/QTc intervala niti učinci na sekundarne EKG parametre ili morfologiju kompleksa u usporedbi s placebom i pozitivnim kontrolama (peroralno davanje 400 mg moksifloksacina).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Metilnaltreksonbromid se brzo apsorbira, pri čemu se vršne koncentracije (C_{max}) postižu otprilike 0,5 sati nakon supkutane primjene. C_{max} i površina ispod krivulje odnosa između koncentracije u plazmi i vremena (AUC) povećavaju se s povećavanjem doze od 0,15 mg/kg na 0,50 mg/kg. Apsolutna bioraspoloživost supkutane doze od 0,30 mg/kg u odnosu na intravensku dozu od 0,30 mg/kg iznosi 82%.

Distribucija

Metilnaltreksonbromid podliježe umjerenoj distribuciji u tkiva. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi oko 1,1 l/kg. Metilnaltreksonbromid se minimalno veže uz proteine ljudske plazme (11,0% do 15,3%), što je određeno metodom ekvilibrijske dijalize.

Biotransformacija

Metilnaltreksonbromid se kod ljudi metabolizira u umjerenom opsegu, kako je utvrđeno na temelju metabolita metilnaltreksonbromida koji su nađeni u izlučevinama. Čini se da je glavni metabolički put konverzija u izomere metil-6-naltreksola i metilnaltrekson sulfat. Svaki od izomera metil-6-naltreksola posjeduje nešto slabiju antagonističku aktivnost od ishodišnog lijeka te nisku izloženost u plazmi od oko 8% od tvari povezanih s lijekom. Metilnaltrekson sulfat je inaktivni metabolit i prisutan je u plazmi na razini od oko 25 % tvari povezanih s lijekom. N-demetilacija metilnaltreksonbromida kojom nastaje naltrekson nije značajna, a odgovara za 0,06% primijenjene doze.

Eliminacija

Metilnaltreksonbromid se u prvom redu eliminira kao nepromijenjena djelatna tvar. Oko polovica doze izlučuje se u urin, a u manjoj mjeri u stolici. Terminalno poluvrijeme uklanjanja ($t_{1/2}$) iznosi oko 8 sati.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Učinak blagog i umjerenog oštećenja jetre na sistemsku izloženost metilnaltreksonbromidu ispitan je na po 8 ispitanika (8 za blago i 8 za umjereno oštećenje), s Child-Pugh stadijem A i B, u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Rezultati nisu pokazali značajni učinak oštećenja jetre na AUC ili C_{max} metilnaltreksonbromida. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku metilnaltreksonbromida nije ispitan.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju na dobrovoljcima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega koji su primili jednokratnu dozu od 0,30 mg/kg metilnaltreksonbromida, oštećenje bubrega imalo je značajan učinak na

izlučivanje metilnaltreksonbromida bubrezima. Bubrežni klirens metilnaltreksonbromida smanjivao se proporcionalno rastućem stupnju oštećenja bubrega. Teško oštećenje bubrega dovelo je do smanjenja renalnog klirensa metilnaltreksonbromida za 8 do 9 puta; međutim, ovo je dovelo do samo dvostrukog povećanja ukupne izloženosti metilnaltreksonbromidu (AUC). Nije došlo do značajne promjene C_{max} . Na bolesnicima s terminalnim stadijem bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu, ispitivanja nisu provedena.

Pedijatrijska populacija

Na pedijatrijskoj populaciji nisu provedena ispitivanja (vidjeti dio 4.2).

Starija populacija

U ispitivanju u kojemu je uspoređen farmakokinetički profil metilnaltreksonbromida nakon jednokratne i višekratne intravenske doze od 24 mg kod zdravih, mladih (18 do 45 godina, n=10) i starijih ispitanika (u dobi od 65 godina i stariji n=10), bilo je utvrđeno da je učinak dobi na izloženost metilnaltreksonbromidu zanemariv. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže kod starijih osoba bile su 545 ng/ml i 412 ng•h/ml, odnosno oko 8,1% i 20% veće od istih vrijednosti kod mladih ispitanika. Zbog toga se ne preporučuje prilagodba doze u odnosu na dob.

Spol

Nisu opažene značajne razlike s obzirom na spol.

Tjelesna težina

Integrirana analiza farmakokinetičkih podataka kod zdravih ispitanika upućuje na to da se s povećanjem tjelesne težine povećava izloženost metilnaltreksonbromidu s rastućom dozom mg/kg. Srednja vrijednost izloženosti metilnaltreksonbromidu u dozi od 0,15 mg/kg, pri rasponu tjelesne težine od 38 do 114 kg, iznosila je 179 ng•h/ml (raspon= 139 - 240). Ovu izloženost pri dozi od 0,15 mg/kg moguće je postići prilagodbom doze ovisno o tjelesnoj težini, tako što se koristi doza od 8 mg za tjelesnu težinu od 38 do manje od 62 kg, odnosno doza od 12 mg za tjelesnu težinu od 62 do 114 kg, čime se postiže srednja vrijednost izloženosti od 187 ng•h/ml (raspon= 148 - 220). Nadalje, na temelju distribucije tjelesne težine bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanjima 301 i 302, analiza je pokazala da doza od 8 mg kod tjelesne težine od 38 do manje od 62 kg te doza od 12 mg za tjelesnu težinu od 62 do 114 kg odgovara srednjim dozama od 0,16 mg/kg (raspon= 0,21 - 0,13), odnosno 0,16 mg/kg (raspon= 0,19 - 0,11).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i mogućeg kancerogenog djelovanja. Učinci na srčanu aktivnost su opaženi u nekim nekliničkim ispitivanjima na psima (produženo trajanje akcijskog potencijala u Purkinjeovim vlaknima ili produženo trajanje QTc intervala). Mehanizam navedenog učinka nije poznat; međutim, čini se da ne uključuje kalijev ionski kanal kod ljudi (hERG).

Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150 mg/kg/dan smanjile su plodnost kod štakora. Doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veće doze od izloženosti [AUC] kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na plodnost ili opću sposobnost razmnožavanja.

Nije dokazana teratogenost kod štakora ili kunića. Supkutane injekcije Relistora u dozi od 150/100 mg/kg/dan kod štakora dovele su do smanjene težine potomstva; doze do 25 mg/kg/dan (18 puta veća izloženost [AUC] nego kod ljudi pri supkutanoj dozi od 0,3 mg/kg) nisu utjecale na trudove, porod ili preživljavanje i rast potomstva.

Metilnaltreksonbromid se izlučuje u mlijeku štakora.

Provedena su ispitivanja na mladim štakorima i psima. Nakon primanja intravenske injekcije metilnaltreksonbromida, utvrđeno je da su mladi štakori osjetljiviji od odraslih štakora na toksičnost povezanu s metilnaltreksonbromidom. Kod mladih štakora kojima je metilnaltreksonbromid davan

intravenski tijekom 13 tjedana, nastupili su štetni klinički znakovi (pojave konvulzija i teškog disanja) i to pri dozama (≥ 3 mg/kg/dan) i izloženostima (5,4 puta veća izloženost {AUC} nego kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg) koje su bile niže od onih koje su prouzrokovale sličnu toksičnost kod odraslih štakora (20 mg/kg/dan). Kod mladih štakora nisu nastupile negativne nuspojave pri dozi od 1 mg/kg/dan, kao niti kod odraslih štakora pri dozi od 5 mg/kg/dan (1,6 puta više odnosno 7,8 puta više od izloženosti {AUC} kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg).

Slična toksičnost povezana s metilnaltreksonbromidom opažena je kako kod mladih, tako i kod odraslih pasa nakon što su 13 tjedana dobivali intravensku injekciju metilnaltreksonbromida. Kod odraslih i mladih pasa koji su dobivali dozu metilnaltreksonbromida od 20 mg/kg/dan, opaženi su klinički znaci koji ukazuju na toksičnost na CNS i produljenje QTc intervala. Niti kod mladih niti kod odraslih pasa nisu nastupili štetni učinci pri dozi od 5 mg/kg/dan (44 puta veća izloženost {AUC} nego kod odraslih ljudi pri supkutanoj dozi od 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Natrijev kalcijev edetat
Glicinklorid
Voda za injekciju
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,6 ml otopine za injekciju.

Napunjena štrcaljka od prozirnog stakla tip I s iglom od nehrđajućeg čelika, plastičnim klipom i krutim polipropilenskim pokrovom za iglu.

Veličine pakiranja: 4, 7, 8, i 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove: 27. svibnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST VANJSKE KUTIJE (1 BOČICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 12 mg/0,6 ml otopina za injekciju
Metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.
Jedan ml otopine sadrži 20 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 bočica od 0,6 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 12 mg/0,6 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST VANJSKE KUTIJE (2 BOČICE)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 12 mg/0,6 ml otopina za injekciju
metilnaltreksonbromid

2. KVALITATIVNI I KVANITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna bočica od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.
Jedan ml otopine sadrži 20 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH) natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

2 bočice od 0,6 ml s 2 sterilne štrcaljke za injekciju od 1 ml s iglom na uvlačenje i 4 alkoholom natopljena jastučića

2 bočice od 0,6 ml 2 sterilne štrcaljke za injekciju od 1 ml s iglom sa sigurnosnim štitnikom i 4 alkoholom natopljena jastučića

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/002 igla na uvlačenje

EU/1/08/463/012 igla sa sigurnosnim štitnikom

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Relistor 12 mg/0,6 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST VANJSKE KUTIJE (7 BOČICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 12 mg/0,6 ml otopina za injekciju
metilnaltreksonbromid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.
Jedan ml otopine sadrži 20 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

7 bočica od 0,6 ml sa 7 sterilnih štrcaljki za injekciju od 1 ml s iglom na uvlačenje i 14 alkoholom natopljenih jastučića

7 bočica od 0,6 ml sa 7 sterilnih štrcaljki za injekciju od 1 ml s iglom sa sigurnosnim štitnikom i 14 alkoholom natopljenih jastučića

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/003 igla na uvlačenje

EU/1/08/463/013 igla sa sigurnosnim štitnikom

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Relistor 12 mg/0,6 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 8 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 8 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30° C

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 8 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 8 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 8 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

7 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30° C

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 8 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 8 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 8 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

8 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30° C

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 8 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 8 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 8 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30° C

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 8 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 12 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

4 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30° C

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 12 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 12 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

7 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30° C

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 12 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 12 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

8 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30° C

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/0010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 12 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Relistor 12 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekciju, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30° C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/463/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Relistor 12 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NALJEPNICE ZA POKLOPAC SPREMNIKA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)

1. NAZIV LIJEKA

Relistor 12 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch Health Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Supkutana primjena (s.c.)

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

0,6 ml otopine (12 mg metilnaltreksonbromida)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE TEKST NALJEPNICE ZA ŠTRCALJKU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Relistor 8 mg injekcija
metilnaltreksonbromid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NALJEPNICE ZA POKLOPAC SPREMNIKA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)

1. NAZIV LIJEKA

Relistor 8 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
metilnaltreksonbromid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch Health Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Supkutana primjena (s.c.)

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

0,4 ml otopine (8 mg metilnaltreksonbromida)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TEKST NALJEPNICE ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Relistor 12 mg injekcija
metilnaltreksonbromid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NALJEPNICE ZA UNUTARNJU KUTIJU (BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Relistor 12 mg/0,6 ml otopina za injekciju
metilnaltreksonbromid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch Health Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TEKST NALJEPNICE ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMIJENE LIJEKA

Relistor 12 mg/0,6 ml otopina za injekciju
metilnaltreksonbromid
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,6 ml otopine (12 mg metilnaltreksonbromida)

6. DRUGO

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Relistor 12 mg/0,6 ml otopina za injekciju metilnaltreksonbromid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Relistor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Relistor
3. Kako uzimati Relistor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Relistor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Relistor i za što se koristi

Relistor sadrži djelatnu tvar pod nazivom metilnaltreksonbromid koja sprječava nuspojave koje opioidni lijekovi za ublažavanje bolova imaju na probavni sustav.

Ovaj lijek služi za liječenje zatvora koji uzrokuju lijekovi za umjerenu i jaku bol koji se nazivaju opioidi (na primjer morfin ili kodein). Koristi se kod bolesnika kada drugi lijekovi za konstipaciju (zatvor), tzv. laksativi, nisu imali dovoljno dobar učinak. Opioide propisuje Vaš liječnik. Vaš liječnik će Vam reći trebate li prekinuti ili nastaviti s uzimanjem uobičajenih laksativa kada počnete koristiti ovaj lijek.

Ovaj lijek je namijenjen primjeni kod odraslih osoba (u dobi od 18 godina i starijih).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Relistor

Nemojte uzimati Relistor

- Ako ste alergični na metilnaltreksonbromid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako Vi ili Vaš liječnik znate da su Vaša crijeva bila ili su začepljena ili da su Vaša crijeva u stanju u kojem postoji hitna potreba za kirurškim zahvatom (takvo stanje mora dijagnosticirati Vaš liječnik).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Relistor.

- Ako imate teške simptome u području trbuha koji ne prestaju ili se pogoršavaju, odmah se javite liječniku, jer bi to mogli biti simptomi puknuća crijeva (intestinalne perforacije). Pogledajte dio 4.
- Ako imate Chronovu bolest ili čireve u probavnom sustavu
- Ako osjećate mučninu, povraćate, drhtite, znojite se, imate bol u trbuhu i/ili osjećate ubrzane otkucaje srca kratko nakon uzimanja Relistora obratite se svom liječniku
- Ako imate tešku bolest jetre ili bubrega.

- Ako dođe do teškog ili dugotrajnog proljeva (česte vodenaste stolice), odmah prekinite terapiju i javite se svom liječniku.
- Važno je biti u blizini zahoda, po potrebi uz pomoć, budući da se stolica može pojaviti kroz 30 minuta nakon injekcije lijeka.
- Molimo savjetujte se sa svojim liječnikom ukoliko se pojavi dugotrajna bol u trbuhu, mučnina (ukoliko Vam je “zlo”) ili povraćanje, novonastalo ili pogoršano.
- Molimo također se savjetujte sa svojim liječnikom ukoliko imate kolostomiju, cjevčicu u trbuhu (peritonejski kateter), ili patite od divertikulske bolesti ili impakcije fecesa (uklještenje i zastoj stolice u crijevima), jer u takvim slučajevima ovaj lijek treba koristiti s oprezom.
- Ako primате suportivnu skrb za uznapredovalu bolest, ovaj lijek ćete koristiti samo tijekom ograničenog vremenskog razdoblja, koje će obično biti kraće od 4 mjeseca.
- Ovaj lijek se ne smije koristiti za liječenje zatvora kod bolesnika kod kojih zatvor nije povezan s primjenom opioida. Ako ste imali zatvor i prije nego što ste počeli uzimati opioide (za ublažavanje bolova) molimo obratite se liječniku.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer potencijalni rizici i koristi takve primjene nisu poznati.

Drugi lijekovi i Relistor

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Vaš liječnik može Vam dozvoliti uzimanje drugih lijekova, uključujući i one za konstipaciju.

Trudnoća i dojenje

Učinci metilnaltreksonbromida kod trudnica nisu poznati. Vaš liječnik će odlučiti smijete li uzimati Relistor ukoliko ste trudni.

Žene koje uzimaju ovaj lijek ne smiju dobiti budući da nije poznato izlučuje li se metilnaltreksonbromid u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Omaglica je česta nuspojava ovog lijeka. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Relistora

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. u osnovi je "bez natrija"

3. Kako uzimati Relistor

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za bolesnike s dugoročnom boli (osim bolesnika koji primaju suportivnu skrb za uznapredovalu bolest) iznosi 12 mg metilnaltreksonbromida (0,6 ml otopine) koja se primjenjuje injekcijom pod kožu, po potrebi, ali najmanje 4 puta tjedno i najviše jedanput dnevno (7 doza tjedno).

Preporučena doza za bolesnike koji primaju suportivnu skrb za uznapredovalu bolest je 8 mg metilnaltreksonbromida (0,4 ml otopine) za bolesnike koji teže 38-61 kg, ili 12 mg (0,6 ml otopine) za bolesnike koji teže 62-114 kg. Doza se daje svakih 48 sati (svaka dva dana) kao injekcija pod kožu.

Vaš liječnik će odrediti dozu.

Ovaj lijek se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) ili u (1) natkoljenice (bedra), (2) abdomen (trbuh) ili (3) nadlakticu (ako ne injicirate sami). (Pogledajte UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU INJEKCIJE RELISTOR-a na kraju ove upute).

Pražnjenje crijeva može nastupiti kroz nekoliko minuta do nekoliko sati nakon injekcije; stoga se preporučuje biti u blizini zahoda ili imati pri ruci noćnu posudu.

Ako uzmete više Relistora nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali (bilo da ste injicirali preveliku količinu odjednom, bilo da ste koristili više od jedne injekcije tijekom 24 sata), može se dogoditi da osjećate omaglicu pri ustajanju pa se odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Uvijek imajte kod sebe vanjsko pakiranje lijeka, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili uzeti Relistor

Ako zaboravite uzeti jednu dozu, što prije se obratite svojem liječniku ili ljekarniku. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Relistor

Ukoliko želite prestati uzimati Relistor, morate se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U bolesnika koji su uzimali ovaj lijek opisani su slučajevi gastrointestinalne perforacije, tj. puknuća crijeva. Iz podataka koji su na raspolaganju nije poznato koliko često se to događa. Ukoliko osjetite bol u trbuhu koja je ili teška ili ne prolazi, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku.

Sljedeće nuspojave su vrlo česte i mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba. Ukoliko doživite bilo koju od tih nuspojava koje su teške ili ne prolaze, morate se obratiti svom liječniku:

- Bol u trbuhu
- Mučnina
- Proljev (česte vodenaste stolice)
- Nadutost (vjetрови)

Druge česte nuspojave, koje se mogu pojaviti u manje od 1 na 10 osoba su:

- Omaglica (ošamućenost)
- Simptomi slični ustezanju od opioida (bilo koji od sljedećih simptoma: osjećaj hladnoće, drhtanje, curenje iz nosa, znojenje, naježena koža, crvenilo, ubrzani otkucaji srca)
- Reakcija na mjestu davanja injekcije (npr., trnci, pečenje, bol, crvenilo, edem)
- Povraćanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Relistor

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek koristite jedino ako je otopina bistra, bezbojna do blijedožuta i ne sadrži pahuljice ili čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Relistor sadrži

- Djelatna tvar je metilnaltreksonbromid. Jedna bočica od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida. Jedan ml otopine sadrži 20 mg metilnaltreksonbromida.
- Ostali sastojci su natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Kako Relistor izgleda i sadržaj pakiranja

Relistor je otopina za injekciju. Bistra je, bezbojna do blijedožuta i ne sadrži pahuljice ili čestice.

Jedna bočica sadrži 0,6 ml otopine.

Dostupna su sljedeća pakiranja:

- Jedna bočica
- Pakiranje koje sadrži 2 bočice, 2 štrcaljke za injekciju s iglom na uvlačenje i 4 alkoholom natopljena jastučića (tj. 2 unutarnje kutije).
- Pakiranje koje sadrži 7 bočica, 7 štrcaljki za injekciju s iglom na uvlačenje i 14 alkoholom natopljenih jastučića (tj. 7 unutarnjih kutija).
- Pakiranje koje sadrži 2 bočice, 2 štrcaljke za injekciju s iglom sa sigurnosnim štitnikom i 4 alkoholom natopljena jastučića (tj. 2 unutarnje kutije).
- Pakiranje koje sadrži 7 bočica, 7 štrcaljki za injekciju s iglom sa sigurnosnim štitnikom i 14 alkoholom natopljenih jastučića (tj. 7 unutarnjih kutija).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>

BOLESNIKOVA KONTROLNA LISTA

U ovom odlomku navedena su važna pitanja na koja morate odgovoriti prije i tijekom liječenja Relistorom.

Ako tijekom uzimanja lijeka na bilo koje od sljedećih pitanja odgovorite s NE, molimo obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

1. Primate li terapiju opioidima (npr. morfinom ili kodeinom) za svoju bolest?
2. Je li prošlo 48 sati ili više od kada ste zadnji put imali stolicu?
3. Jeste li upoznati s načinima davanja injekcije samom sebi i jeste li o tomu razgovarali s Vašim liječnikom (ili medicinskom sestrom ili ljekarnikom)?
4. Jeste li dovoljno pokretni da stignete do zahoda ili imate li stalnog njegovatelja koji Vam može pomoći?
5. Imate li telefonski broj Vaše patronažne medicinske sestre ili zdravstvenog centra?

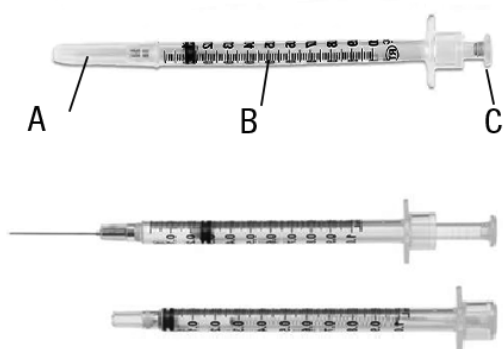
UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMIJENU INJEKCIJE RELISTORA

Uvod

- Dostupne su sljedeće vrste pakiranja:
- pakiranje bez štrcaljke – nije opremljeno sa štrcaljkom za injekciju niti alkoholom natopljenim jastučićima, to se treba nabaviti odvojeno
- pakiranje koje sadrži štrcaljku za injekciju s iglom na uvlačenje i alkoholom natopljene jastučice
- pakiranje koje sadrži štrcaljku za injekciju s iglom sa sigurnosnim štitnikom i alkoholom natopljene jastučice

Štrcaljke za injekciju s iglom na uvlačenje ili iglom sa sigurnosnim štitnikom opremljene su sigurnosnim mehanizmom i dizajnirane kako bi Vas zaštitile od ubodnih ozljeda prilikom injiciranja.

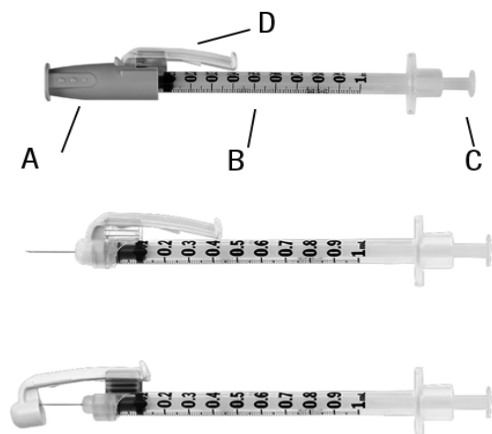
- Štrcaljka s iglom na uvlačenje



A – pokrov igle, B – tijelo štrcaljke, C – klip

U slučaju štrcaljke za injekciju s iglom na uvlačenje sigurnosni mehanizam se automatski aktivira nakon što se klip gurne do kraja sve dok štrcaljka ne bude prazna. Igla će se automatski povući iz kože i pokriti. Kada se čuje „klik” to je potvrda da je injiciranje obavljeno ispravno.

- Štrcaljka s iglom sa sigurnosnim štitnikom



A – pokrov igle, B – tijelo štrcaljke, C – klip, D – sigurnosni štitnik

U slučaju štrcaljke za injekciju s iglom sa sigurnosnim štitnikom, nakon povlačenja igle iz kože treba ručno aktivirati sigurnosni mehanizam gurajući sigurnosni štitnik potpuno naprijed. Sigurnosni štitnik se zaključa i potpuno je ispružen kada čujete zvuk „klik”.

Upute

Sljedeće upute opisuju kako dati injekciju Relistora. Molimo pažljivo pročitajte upute i postupajte prema njima korak po korak. Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik objasniti će Vam tehniku samoinjiciranja. Nemojte pokušavati dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako dati injekciju. Ova injekcija ne smije se miješati u istoj štrcaljki s drugim lijekom.

Uvijek provjerite bočicu kako biste bili sigurni da imate pravi lijek, provjerite datum kako biste bili sigurni da lijeku nije istekao rok valjanosti.

Ako ste dobili samo bočicu, Vaš liječnik treba osigurati da budete opremljeni s odgovarajućom štrcaljkom za injekciju, uključujući iglu i alkoholom natopljene jastučiće.

U tom slučaju – uz principe pripreme i primjene navedene u uputama koje slijede i kojih se također treba držati – Vaš liječnik će vam dati i zasebne detaljne upute.

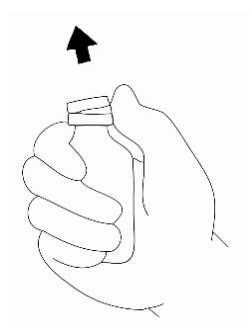
Stoga se slijedeći koraci pretežno koriste za pakiranja koje sadrže bočice i štrcaljke za injekciju s iglom na uvlačenje ili s iglom sa sigurnosnim štitnikom.

Korak 1: Priprema za injekciju

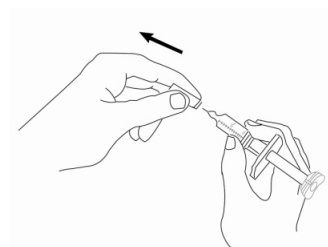
1. Odaberite ravnu, čistu i dobro osvijetljenu površinu na koju ćete složiti sadržaj pakiranja Relistora. Odvojite dovoljno vremena za davanje injekcije.
2. Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.
3. Složite sve predmete koji su Vam potrebni za injekciju. To uključuje bočicu Relistora, injekcijsku štrcaljku od 1 ml 2 alkoholom natopljena jastučića i pamučni tupfer ili gazu.
4. Provjerite da je otopina u bočici bistra, bezbojna do blijedožuta te da u njoj nema pahuljica ili čestica. Ako to nije slučaj, nemojte upotrijebiti otopinu. Obratite se za pomoć Vašem ljekarniku, medicinskoj sestri ili liječniku.

Korak 2: Priprema injekcijske štrcaljke

1. Skinite plastičnu zaštitnu kapicu s bočice.



2. Jastučićem natopljenim alkoholom obrišite gumeni čep na bočici i postavite ju na ravnu radnu plohu. Pazite da više ne dodirnete gumeni čep.
3. Podignite štrcaljku s radne površine. Držite klip štrcaljke jednom rukom i ravnim pokretom skinite pokrov igle. Odložite pokrov igle na radnu površinu. NEMOJTE dodirivati iglu i pazite da igla ne dotakne bilo koju drugu površinu.



Ako koristite štrcaljku s iglom sa sigurnosnim štitnikom: okrenite sigurnosni štitnik, ako je potrebno, kako bi ljestvica bila vidljiva.

4. Trebat će vam zrak u štrcaljki u količini koja je jednaka dozi.
U tu svrhu oprezno izvucite klip štrcaljke ili do oznake 0,4 ml za dozu od 8 mg Relistora, ili do oznake 0,6 ml za dozu od 12 mg Relistora, ili prema uputi koju ste dobili, ovisno o dozi koja Vam je propisana.

5. Uvedite iglu ravno nadolje u središte čepa bočice. Nemojte umetati iglu pod kutom jer bi se mogla savinuti ili slomiti. Drugom rukom pridržavajte bočicu na radnoj površini, tako da se ne može odsklizati. Prilikom prolaska igle kroz čep osjetit ćete blagi otpor. Provjerite da li je vrh igle u bočici.

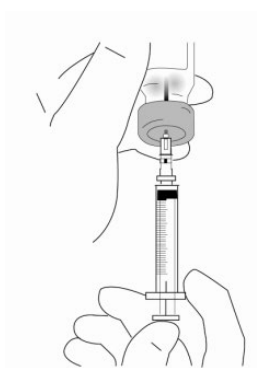


6. Da biste iz štrcaljke izbacili zrak, lagano gurajte klip prema dolje, kako biste injicirali zrak u bočicu.

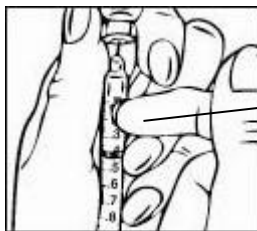


Ako koristite štrcaljku s iglom za injekciju na uvlačenje: NEMOJTE GURNUTI KLIP DO KRAJA. Svakako prestanite pritiskati klip kada osjetite otpor. Ako gurnete klip do kraja, čut ćete “klik”. To znači da se aktivirao sigurnosni mehanizam i igla će se uvući u štrcaljku. Ako se to dogodi, bacite štrcaljku i započnite ponovno s drugom bočicom i štrcaljkom.

7. Držeći iglu u bočici, okrenite bočicu naglavce. Držite štrcaljku u razini oka, tako da možete vidjeti oznake za dozu i pazite da se vrh igle cijelo vrijeme nalazi u tekućini. Polako izvlačite klip štrcaljke do oznake 0,4 ml za dozu od 8 mg ili 0,6 ml za dozu od 12 mg ili do oznake one doze koja Vam je propisana. Vidjet ćete nešto tekućine ili mjehurića u bočici kada se štrcaljka ispravno napuni. To je normalno.

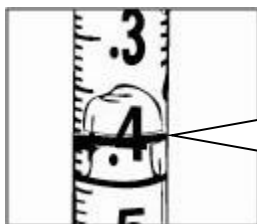


8. Dok je igla još uronjena u naglavce okrenutoj bočici, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Lagano lupkajte po štrcaljki kako bi se mjehurići zraka podigli do vrha štrcaljke; svakako čvrsto držite bočicu i štrcaljku. Polagano pritisnite klip prema gore da izbacite sve mjehuriće zraka. Ako istisnete otopinu natrag u bočicu, polagano povucite klip natrag, kako biste uvukli ispravnu količinu tekućine u štrcaljku. Zbog sigurnosne konstrukcije štrcaljke, mali mjehurić zraka možda se neće moći ukloniti. Ne brinite zbog toga jer to neće djelovati na točnost određivanja doze niti će dovesti Vaše zdravlje u opasnost.



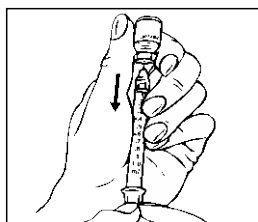
Lupkajte štrcaljku dok je okrenuta naglavce i potisnite mjehuriće zraka pomoću klipa

9. Uvijek se uvjerite da u štrcaljki imate točnu dozu. Ako niste sigurni, molimo obratite se Vašem liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.



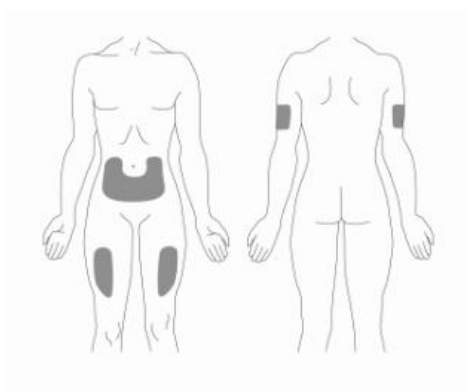
Uvjerite se da imate odgovarajuću dozu lijeka u štrcaljki (npr. 0,4 ml ukoliko Vam je propisano 8 mg)

10. Izvadite štrcaljku i iglu iz bočice. Nemojte dodirivati iglu i pazite da iglom ne dodirnete neku površinu. Nakon što ste povukli lijek u štrcaljku, morate ga iskoristiti u roku od 24 sata jer na Relistor utječe svjetlost pa je moguće da neće djelovati na odgovarajući način ukoliko stoji u štrcaljki dulje od 24 sata.



Korak 3: Odabir i priprema ubodnog mjesta

1. Tri područja na tijelu se preporučuju za davanje injekcije Relistora: (1) natkoljenice (bedra), (2) abdomen (trbuh) i (3) nadlaktica (samo ako dajete injekciju drugoj osobi).

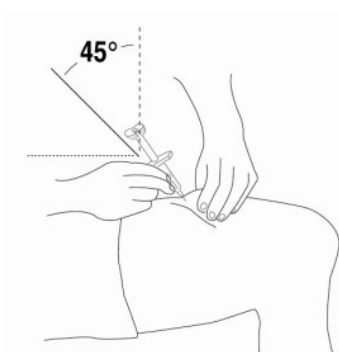


2. Preporučuje se svaki put dati injekciju na drugom mjestu. Izbjegavajte dati injekciju uvijek na istom mjestu. Nemojte injicirati na mjestu gdje je koža osjetljiva, oštećena, crvena ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama.
3. Da biste pripremili mjesto injiciranja Relistora, očistite ubodno mjesto jastučićem natopljenim alkoholom. **NEMOJTE PONOVRNO DODIRIVATI TO MJESTO PRIJE DAVANJA INJEKCIJE.** Ostavite ubodno mjesto da se osuši na zraku prije davanja injekcije.



Korak 4: Injiciranje Relistora

1. Pridržavajući napunjenu štrcaljku s iglom usmjerenom gore, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako ima mjehurića, lagano lupkajte prstom po štrcaljki kako bi se mjehurići zraka podigli do vrha štrcaljke. Polako pritisnite klip prema gore kako biste izbacili mjehuriće zraka iz štrcaljke.
2. Držite štrcaljku u jednoj ruci poput olovke. Drugom rukom nježno uzmite nabor kože u očišćenom području i čvrsto ga uhvatite.
3. Gurnite iglu do kraja pod kožu pod malim kutom (45 stupnjeva) brzim, kratkim pokretom.



4. Kako biste injicirali Relistor, nakon umetanja igle otpustite kožu i polako pritisnite klip do kraja sve dok štrcaljka ne bude prazna i ne čujete „klik“.
5. Izvucite iglu iz kože:
 - ako koristite standardnu injekcijsku štrcaljku i injekcijsku iglu: kada je štrcaljka prazna, brzo izvucite iglu iz kože, pazeći pri tom da je izvučete pod istim kutom pod kojim ste je umetnuli.
 - ako koristite štrcaljku s iglom na uvlačenje: kada čujete zvuk „klik“ tijekom iniciranja, to znači da je cjelokupni sadržaj injiciran. Igla će se automatski povući iz kože i pokriti nakon injiciranja sadržaja.
 - ako koristite štrcaljku s iglom sa sigurnosnim štitnikom: kada je štrcaljka prazna, brzim pokretom izvucite iglu iz kože pazeći pri tom da je izvučete pod istim kutom pod kojim ste je umetnuli. Palcem ili kažiprstom aktivirajte mehanizam sigurnosnog štitnika gurajući sigurnosni štitnik do kraja prema naprijed. Sigurnosni štitnik je zaključan i potpuno ispružen kada čujete „klik“ i vrh igle je pokriven.
6. Na mjestu injekcije može biti malo krvi. Pritisnite ubodno mjesto pamučnim tupferom ili gazom. Nemojte trljati ubodno mjesto. Po potrebi, pokrijte ubodno mjesto flasterom.



Korak 5: Zbrinjavanje neupotrijebljenog lijeka

Štrcaljka s pokrovom ili štrcaljka s iglom se NIKADA ne smiju ponovno upotrijebiti. NIKADA nemojte vraćati pokrov na iglu. Štrcaljku s pokrovom ili štrcaljku s iglom odbacite u neprobojni spremnik koji možete zatvoriti, u skladu s uputama Vašeg liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Relistor 8 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki Relistor 12 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki metilnaltreksonbromid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Relistor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Relistor
3. Kako uzimati Relistor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Relistor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Relistor i za što se koristi

Relistor sadrži djelatnu tvar pod nazivom metilnaltreksonbromid koja sprječava nuspojave koje opioidni lijekovi za ublažavanje bolova imaju na probavni sustav.

Ovaj lijek služi za liječenje zatvora koji uzrokuju lijekovi za umjerenu i jaku bol koji se nazivaju opioidi (na primjer morfin ili kodein). Koristi se kod bolesnika kada drugi lijekovi za konstipaciju (zatvor), tzv. laksativi, nisu imali dovoljno dobar učinak. Opioide propisuje Vaš liječnik. Vaše liječnik će Vam reći trebate li prekinuti ili nastaviti s uzimanjem uobičajenih laksativa kada počnete koristiti ovaj lijek.

Ovaj lijek je namijenjen primjeni kod odraslih osoba (u dobi od 18 godina i starijih).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Relistor

Nemojte uzimati Relistor

- Ako ste alergični na metilnaltreksonbromid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako Vi ili Vaš liječnik znate da su Vaša crijeva bila ili su začepljena ili da su Vaša crijeva u stanju u kojem postoji hitna potreba za kirurškim zahvatom (takvo stanje mora dijagnosticirati Vaš liječnik).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Relistor.

- Ako imate teške simptome u području trbuha koji ne prestaju ili se pogoršavaju, odmah se javite liječniku, jer bi to mogli biti simptomi puknuća crijeva (intestinalne perforacije). Pogledajte dio 4.
- Ako imate Chronovu bolest ili čireve u probavnom sustavu.
- Ako osjećate mučninu, povraćate, drhtite, znojite se, imate bol u trbuhu i/ili osjećate ubrzane otkucaje srca kratko nakon uzimanja Relistora obratite se svom liječniku.
- Ako imate tešku bolest jetre ili bubrega.

- Ako dođe do teškog ili dugotrajnog proljeva (česte vodenaste stolice), odmah prekinite terapiju i javite se svom liječniku.
- Važno je biti u blizini zahoda, po potrebi uz pomoć, budući da se stolica može pojaviti kroz 30 minuta nakon injekcije lijeka.
- Molimo savjetujte se sa svojim liječnikom ukoliko se pojavi dugotrajna bol u trbuhu, mučnina (ukoliko Vam je “zlo”) ili povraćanje, novonastalo ili pogoršano.
- Molimo također se savjetujte sa svojim liječnikom ukoliko imate kolostomiju, cjevčicu u trbuhu (peritonejski kateter), ili patite od divertikulske bolesti ili impakcije fecesa (uklještenje i zastoj stolice u crijevima), jer u takvim slučajevima ovaj lijek treba koristiti s oprezom.
- Ako primате suportivnu skrb za uznapredovalu bolest, ovaj lijek ćete koristiti samo tijekom ograničenog vremenskog razdoblja, koje će obično biti kraće od 4 mjeseca.
- Ovaj lijek se ne smije koristiti za liječenje zatvora kod bolesnika kod kojih zatvor nije povezan s primjenom opioida. Ako ste imali zatvor i prije nego što ste počeli uzimati opioide (za ublažavanje bolova) molimo obratite se liječniku.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer potencijalni rizici i koristi takve primjene nisu poznati.

Drugi lijekovi i Relistor

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Vaš liječnik može Vam dozvoliti uzimanje drugih lijekova, uključujući i one za konstipaciju.

Trudnoća i dojenje

Učinci metilnaltreksonbromida kod trudnica nisu poznati. Vaš liječnik će odlučiti smijete li uzimati Relistor ukoliko ste trudni.

Žene koje uzimaju ovaj lijek ne smiju dobiti budući da nije poznato izlučuje li se metilnaltreksonbromid u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Omaglica je česta nuspojava ovog lijeka. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Relistora

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. u osnovi je "bez natrija"

3. Kako uzimati Relistor

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za bolesnike s dugoročnom boli (osim bolesnika koji primaju suportivnu skrb za uznapredovalu bolest) iznosi 12m g metilnaltreksonbromida (0,6 ml otopine) koja se primjenjuje injekcijom pod kožu, po potrebi, ali najmanje 4 puta tjedno i najviše jedanput dnevno (7 doza tjedno).

Napunjena štrcaljka od 8 mg će se koristiti za liječenje ovih bolesnika isključivo ako je potrebno smanjiti dozu zbog nekog drugog zdravstvenog problema.

Preporučena doza za bolesnike koji primaju suportivnu skrb za uznapredovalu bolest je 8 mg metilnaltreksonbromida (0,4 ml otopine) za bolesnike koji teže 38-61 kg, ili 12 mg (0,6 ml otopine) za bolesnike koji teže 62-114 kg. Doza se daje svakih 48 sati (svaka dva dana) kao injekcija pod kožu.

Vaš liječnik će odrediti dozu.

Ako je Vaša tjelesna težina manja od 38 kg ili veća od 114 kg, morate koristiti bočice Relistora jer se točna doza ne može dati napunjenom štrcaljkom.

Ovaj lijek se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) ili u (1) natkoljenice (bedra), (2) abdomen (trbuh) ili (3) nadlakticu (ako ne injicirate sami). (Pogledajte UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU INJEKCIJE RELISTOR-a na kraju ove upute).

Pražnjenje crijeva može nastupiti kroz nekoliko minuta do nekoliko sati nakon injekcije; stoga se preporučuje biti u blizini zahoda ili imati pri ruci noćnu posudu.

Ako uzmete više Relistora nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali (bilo da ste injicirali preveliku količinu odjednom, bilo da ste koristili više od jedne injekcije tijekom 24 sata), može se dogoditi da osjećate omaglicu pri ustajanju pa se odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Uvijek imajte kod sebe vanjsko pakiranje lijeka, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili uzeti Relistor

Ako zaboravite uzeti jednu dozu, što prije se obratite svojem liječniku ili ljekarniku. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Relistor

Ukoliko želite prestati uzimati Relistor, morate se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U bolesnika koji su uzimali ovaj lijek opisani su slučajevi gastrointestinalne perforacije, tj. puknuća crijeva. Iz podataka koji su na raspolaganju nije poznato koliko često se to događa. Ukoliko osjetite bol u trbuhu koja je ili teška ili ne prolazi, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku.

Sljedeće nuspojave su vrlo česte i mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba. Ukoliko doživite bilo koju od tih nuspojava koje su teške ili ne prolaze, morate se obratiti svom liječniku:

- Bol u trbuhu
- Mučnina
- Proljev (česte vodenaste stolice)
- Nadutost (vjetrovi)

Druge česte nuspojave, koje se mogu pojaviti u manje od 1 na 10 osoba su:

- Omaglica (ošamućenost)
- Simptomi slični ustezanju od opioda (bilo koji od sljedećih simptoma: osjećaj hladnoće, drhtanje, curenje iz nosa, znojenje, naježena koža, crvenilo, ubrzani otkucaji srca)

- Reakcija na mjestu davanja injekcije (npr., trnci, pečenje, bol, crvenilo, edem)
- Povraćanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Relistor

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek koristite jedino ako je otopina bistra, bezbojna do blijedožuta i ne sadrži pahuljice ili čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Relistor sadrži

- Djelatna tvar je metilnaltreksonbromid. Jedna štrcaljka od 0,4 ml sadrži 8 mg metilnaltreksonbromida. Jedna štrcaljka od 0,6 ml sadrži 12 mg metilnaltreksonbromida. Jedan ml otopine sadrži 20 mg metilnaltreksonbromida.
- Ostali sastojci su natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicinklorid, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Kako Relistor izgleda i sadržaj pakiranja

Relistor je otopina za injekciju. Bistra je, bezbojna do blijedožuta i ne sadrži pahuljice ili čestice.

Dostupna su slijedeća pakiranja:

Pakiranje koje sadrži 4, 7, 8 ili 10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>

BOLESNIKOVA KONTROLNA LISTA

U ovom odlomku navedena su važna pitanja na koja morate odgovoriti prije i tijekom liječenja Relistorom.

Ako tijekom uzimanja lijeka na bilo koje od sljedećih pitanja odgovorite s NE, molimo obratite se svojem liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

1. Pimate li terapiju opioidima (npr. morfinom ili kodeinom) za svoju bolest?
2. Je li prošlo 48 sati ili više od kada ste zadnji put imali stolicu?
3. Jeste li upoznati s načinima davanja injekcije samom sebi i jeste li o tomu razgovarali s Vašim liječnikom (ili medicinskom sestrom ili ljekarnikom)?
4. Jeste li dovoljno pokretni da stignete do zahoda ili imate li stalnog njegovatelja koji Vam može pomoći?
5. Imate li telefonski broj Vaše patronažne medicinske sestre ili zdravstvenog centra?

UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMIJENU INJEKCIJE RELISTORA

Ovaj odlomak podijeljen je na sljedeće pododlomke:

Uvod

Korak 1: Priprema za injekciju

Korak 2: Odabir i priprema ubodnog mjesta

Korak 3: Injiciranje Relistora napunjenom štrcaljkom

Korak 4: Zbrinjavanje neupotrijebljenog lijeka

Uvod

Sljedeće upute opisuju kako pripremiti i dati injekciju Relistora kada se koristi napunjena štrcaljka. Molimo pročitajte upute i postupajte prema njima korak po korak. Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik objasniti će Vam tehniku samoinjiciranja. Nemojte pokušavati dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako pripremiti i dati injekciju.

Važne napomene:

- **Uvijek upotrijebite napunjenu štrcaljku Relistora samo jedan put, čak i kad u štrcaljki ostane lijeka.**
- **Nakon upotrebe bacite napunjenu štrcaljku Relistora na sigurno mjesto (Korak 4).**

- **Da se ne biste uboli, nemojte vraćati pokrov na upotrijebljenu iglu.**

Složite sve predmete koji su Vam potrebni za injekciju:

1. Napunjenu štrcaljku Relistora
2. Jastučić natopljen alkoholom
3. Pamučni tupfer ili gazu
4. Flaster

Korak 1: Priprema za injekciju

1. Odaberite ravnu, čistu, dobro osvijetljenu površinu na koju ćete složiti sadržaj pakiranja Relistora. Odvojite dovoljno vremena za davanje injekcije.
2. Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.



3. Pogledajte napunjenu štrcaljku. Provjerite odgovara li doza na naljepnici napunjene štrcaljke dozi koju je propisao Vaš liječnik

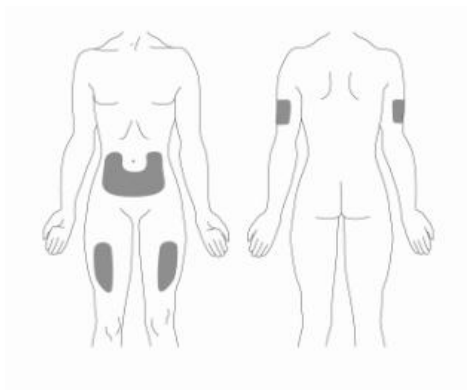


4. Provjerite je li otopina u napunjenoj štrcaljki bistra, bezbojna do blijedožuta te da u njoj nema pahuljica ili čestica. Ako to nije slučaj, nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku. Obratite se za pomoć Vašem ljekarniku, medicinskoj sestri ili liječniku.
5. Čvrsto držite klip napunjene štrcaljke i ravnim pokretom skinite pokrov igle. Ne dodirujte iglu i pazite da iglom ne dotaknete neku površinu.



Korak 2: Odabir i priprema ubodnog mjesta

1. Tri područja na tijelu se preporučuju za davanje injekcije Relistora: (1) natkoljenice (bedra), (2) abdomen (trbuh) i (3) nadlaktica (samo ako dajete injekciju drugoj osobi).



2. Preporučuje se svaki put dati injekciju na drugom mjestu. Izbjegavajte dati injekciju uvijek na istom mjestu. Nemojte injicirati na mjestu gdje je koža osjetljiva, oštećena, crvena ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama.
3. Očistite ubodno mjesto jastučićem natopljenim alkoholom i pustite da se osuši. Nemojte ponovno dodirivati ovo mjesto prije davanja injekcije.



Korak 3: Injiciranje Relistora s napunjenom štrcaljkom

1. Držite štrcaljku u jednoj ruci poput olovke. Drugom rukom nježno uzmite nabor kože u očišćenom području i čvrsto ga uhvatite.



2. Gurnite iglu do kraja u kožu pod malim kutom (45 stupnjeva) brzim, kratkim pokretom.



3. Nakon umetanja igle otpustite kožu i polagano pritisnite klip do kraja sve dok se napunjena štrcaljka ne isprazni.



4. Brzim pokretom izvucite iglu iz kože i pri tom pazite da ju držite pod istim kutom pod kojim ste ju umetnuli. Podignite palac s klipa da omogućite da zaštitni rukavac poklopi iglu. Na mjestu injekcije može biti malo krvi.



5. Pritisnite ubodno mjesto pamučnim tupferom ili gazom. Nemojte trljati ubodno mjesto. Po potrebi, pokrijte ubodno mjesto flasterom.



Korak 4: Zbrinjavanje neupotrijebljenog lijeka

Napunjena štrcaljka ne smije se NIKADA ponovno upotrijebiti. Nemojte NIKADA ponovno stavljati pokrov na iglu. Zbrinite napunjenu štrcaljku prema uputama svojeg liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Iskorištenu napunjenu štrcaljku stavite u neprobojni spremnik koji možete zatvoriti. Možete upotrijebiti namjensku kutiju za oštre predmete (kao što je žuti spremnik za opasni biološki otpad). Obratite se Vašem liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku glede uputa kako da na pravi način bacite (zbrinete) spremnik. Moguće je da postoje lokalni zakoni o zbrinjavanju korištenih igli i štrcaljki.