

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 12 mg/0,6 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg metylnaltrexóniumbromidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok v podstate bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Relistor je určený na liečbu opiatmi indukovanej zápchy u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších, ak odpoveď na liečbu laxatívami nie je dostatočná..

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s chronickou bolesťou (okrem pacientov s pokročilou fázou ochorenia, ktorí užívajú paliatívnu liečbu)

Odporúčaná dávka metylnaltrexóniumbromidu je 12 mg (0,6 ml roztoku) subkutánne, podľa potreby, podávaná ako aspoň 4 dávky týždenne až maximálne jedenkrát denne (7 dávok za týždeň).

U týchto pacientov sa má pri začatí liečby Relistorom ukončiť liečba zvyčajne používanými laxatívami (pozri časť 5.1).

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia (pacientov s paliatívnou starostlivosťou)

Odporúčaná dávka metylnaltrexóniumbromidu je 8 mg (0,4 ml roztoku) (pre pacientov s hmotnosťou 38-61 kg) alebo 12 mg (0,6 ml roztoku) (pre pacientov s hmotnosťou 62-114 kg).

Obvyklá schéma dávkovania je jedna samostatná dávka každý druhý deň. Dávky sa môžu podávať aj v dlhších intervaloch podľa potreby.

Pacienti môžu dostať dve po sebe nasledujúce dávky s odstupom 24 hodín iba v prípade, že sa neobjaví odpoveď (stolica) na dávku počas predošlého dňa.

Pacienti, ktorých hmotnosť je mimo uvedených rozsahov, majú dostať dávku 0,15 mg/kg. Objem injekcie pre týchto pacientov sa má vypočítavať nasledovne:

Dávka (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,0075

U pacientov s paliatívnou starostlivosťou sa Relistor pridá k obvyklej laxatívnej liečbe (pozri časť 5.1).

Osobitné populácie

Staršia populácia

Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania na základe veku (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) sa má dávka metylnaltrexóniumbromidu znížiť z 12 mg na 8 mg (0,4 ml roztoku) pre tých, ktorí vážia od 62 do 114 kg. Pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorých hmotnosť spadá mimo rozpätia 62 až 114 kg (pozri časť 5.2), sa ich dávka v mg/kg musí znížiť o 50 %. Títo pacienti nemajú používať naplnenú injekčnú striekačku ale majú používať injekčné liekovky Relistoru. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s terminálnou poruchou funkcie obličiek na dialýze a metylnaltrexóniumbromid sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernym až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C) a metylnaltrexóniumbromid sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

U detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť metylnaltrexóniumbromidu. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Relistor sa podáva ako subkutánna injekcia.

Odporúča sa meniť miesta podania injekcie. Neodporúča sa podanie do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá. Vyhybajte sa oblastiam s jazvami alebo so striami.

Stehná, brucho a ramená sú tri oblasti tela, ktoré sa odporúčajú pre injekciu Relistoru.

Relistor sa môže podávať bez ohľadu na príjem potravy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Použitie metylnaltrexóniumbromidu je kontraindikované u pacientov so známou alebo predpokladanou mechanickou obštrukciou gastrointestinálneho traktu, u pacientov so zvýšeným rizikom rekurentnej obštrukcie alebo u pacientov s akútnym chirurgickým bruchom, z dôvodu potenciálu pre gastrointestinálne perforácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné a zhoršené príznaky

Upozornite pacientov, aby okamžite hlásili závažné, perzistujúce a/alebo zhoršené príznaky.

V prípade, že sa počas liečby objaví ťažká alebo pretrvávajúca hnačka, pacientom sa má odporučiť prerušiť liečbu metylnaltrexóniumbromidom a kontaktovať lekára.

Zápcha, ktorá nesúvisí s užívaním opiodov

Účinok metylnaltrexóniumbromidu sa sledoval u pacientov s opiátmi indukovanou zápchou. Preto sa Relistor nemá používať na liečbu pacientov so zápchou, ktorá nesúvisí s užívaním opiátov.

Rýchly nástup stolice

Údaje z klinických štúdií nasvedčujú tomu, že liečba metylnaltrexóniumbromidom môže viesť k rýchlemu nástupu (priemerne 30 až 60 minút) stolice.

Trvanie liečby

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia

Liečba metylnaltrexóniumbromidom nebola sledovaná v klinických skúšaníach u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia po dobu dlhšiu ako 4 mesiace, a preto sa má používať iba počas limitovaného obdobia (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Metylnaltrexóniumbromid sa neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene alebo s terminálnou poruchou funkcie obličiek vyžadujúcim dialýzu (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne (GI) ochorenia a GI perforácia

Metylnaltrexóniumbromid sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známymi alebo suspektnými léziami GI traktu.

Použitie metylnaltrexóniumbromidu u pacientov s kolonostómiou, peritoneálnym katétrom, aktívnym divertikulárnym ochorením alebo koprostázou nebolo sledované. Preto sa má Relistor podávať týmto pacientom opatrne.

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady gastrointestinálnej (GI) perforácie po použití metylnaltrexóniumbromidu u pacientov so stavmi, ktoré môžu byť spojené s lokalizovaným alebo difúznym znížením štrukturálnej integrity v stene gastrointestinálneho traktu (napr. vredová choroba, pseudo obštrukcie (Ogilvie's syndrome), divertikulárna choroba, gastrointestinálny trakt infiltrovaný malignitami alebo peritoneálnymi metastázami). Má sa zvážiť celkový profil prínosu a rizika pri použití metylnaltrexóniumbromidu u pacientov s týmito stavmi, alebo inými stavmi, ktoré by mohli viesť k poruche integrity steny gastrointestinálneho traktu (napr. Crohnova choroba). Pacienti sa majú sledovať na ťažké, pretrvávajúce alebo zhoršujúce sa bolesti brucha; ak sa vyskytne tento príznak, metylnaltrexóniumbromid sa má vysadiť.

Vysadenie opioidov

Príznaky z vysadenia opioidov, vrátane nadmerného potenia, zimnice, vracania, bolesti brucha, búšenia srdca, a červenania sa vyskytli u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom. Pacienti s porušením hematoencefalickej bariéry môžu byť vystavení zvýšenému riziku príznakov z vysadenia opioidov a / alebo zníženej analgézie. U týchto pacientov je potrebné toto vziať do úvahy pri predpisovaní metylnaltrexóniumbromidu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. je prakticky bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metylnaltrexóniumbromid neovplyvňuje farmakokinetiku liekov metabolizovaných izoenzýmami cytochrómu P450 (CYP). Metylnaltrexóniumbromid je izoenzýmami CYP metabolizovaný len minimálne. *In vitro* metabolické štúdie nasvedčujú tomu, že metylnaltrexóniumbromid neinhibuje aktivitu CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4, je však slabým inhibítorom metabolizmu modelového substrátu CYP2D6. V klinickej interakčnej štúdii u zdravých dospelých mužských subjektov podkožná dávka 0,3 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu významne neovplyvnila metabolizmus dextrometorfánu, substrátu CYP2D6.

Potenciál pre liekovú interakciu súvisiacu s organickým transportérom katiónov (OCT-organic cation transporter) medzi metylnaltrexóniumbromidom a OCT inhibítorom sa sledoval u 18 zdravých subjektov porovnaním farmakokinetických profilov jednotlivej dávky metylnaltrexóniumbromidu pred a po podaní viacerých 400 mg dávok cimetidínu. Renálny klírens metylnaltrexóniumbromidu bol znížený po podaní viacerých dávok cimetidínu (z 31 l/h na 18 l/h). Toto však malo za následok mierne zníženie celkového

klírensu (zo 107 l/h na 95 l/h). Následne, popri $C_{\max}$, nebola zaznamenaná žiadna významná zmena v AUC metylnaltrexóniumbromidu pred a po podaní viacerých dávok cimetidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne relevantné údaje o použití metylnaltrexóniumbromidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe. Metylnaltrexóniumbromid sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je bezpodmienečne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa metylnaltrexóniumbromid vylučuje do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie metylnaltrexóniumbromidu do materského mlieka. Treba rozhodnúť, či naďalej pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu metylnaltrexóniumbromidom s prihliadnutím na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby metylnaltrexóniumbromidom pre ženu.

Fertilita

Subkutánne injekcie Relistoru v dávke 150 mg/kg/deň znížili fertilitu u potkanov. Dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobok expozície [AUC] u ľudí pri subkutánnej dávke 0,3 mg/kg) neovplyvnili fertilitu alebo celkovú schopnosť reprodukcie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Metylnaltrexóniumbromid má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa objaviť závraty, ktoré môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami u všetkých pacientov vystavených metylnaltrexóniumbromidu počas všetkých fáz placebom kontrolovaných štúdií boli bolesť brucha, nevoľnosť, hnačka a flatulencia. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie mierne až stredne ťažké.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú klasifikované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti:

Poruchy nervového systému

Časté: Závraty

Časté: Príznaky ako pri vysadení opioidov (ako zimnica, triaška, rinorea, piloerekcia, návaly tepla, palpácia, hyperhidróza, vracanie, bolesť brucha)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: Gastrointestinálna perforácia (pozri časť 4.4)

Časté: Vracanie

Veľmi časté: Bolest' brucha, nevoľnosť, hnačka, flatulencia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Reakcie v mieste podania (napr. pichanie, pálenie, bolesť, začervenanie, edém)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi bola zaznamenaná ortostatická hypotenzia spojená s dávkou 0,64 mg/kg podanou ako intravenózný bolus.

V prípade predávkovania sa majú znaky a príznaky ortostatickej hypotenzie monitorovať a hlásiť lekárovi. V prípade potreby sa má začať liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Laxanciá, Antagonisty periférnych opioidných receptorov, ATC kód: A06AH01

Mechanizmus účinku

Metylnaltrexóniumbromid je selektívny antagonist opioidu viažuceho sa na μ -receptor. *In vitro* štúdie preukázali, že metylnaltrexóniumbromid je antagonist μ -opioidného receptora (inhibičná konštanta [K_i] = 28 nM) s 8-násobne menším vplyvom na κ -opioidné receptory (K_i = 230 nM) a značne redukovanou afinitou k δ -opioidným receptorom.

Ako kvartérny amín má metylnaltrexóniumbromid obmedzenú schopnosť prenikať hematoencefalickou bariérou. Toto umožňuje metylnaltrexóniumbromidu účinkovať ako periférne aktívny μ -opioidný antagonist v tkanivách ako tráviaci trakt, bez vplyvu na opíátmi sprostredkované analgetické účinky na centrálny nervový systém.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s chronickou nenádorovou bolesťou

Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu pri liečbe opioidmi indukovanej zápchy u pacientov s chronickou nenádorovou bolesťou bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (Štúdia 3356). V tejto štúdií bol medián veku pacientov 49 rokov (rozsah 23-83); 60 % bolo žien. Primárnou diagnózou väčšiny pacientov bola bolesť chrbtice.

Štúdia 3356 porovnávala 4-týždňové podávanie metylnaltrexóniumbromidu 12 mg jedenkrát denne a metylnaltrexóniumbromidu 12 mg každý druhý deň s placebom. 4-týždňové, dvojito zaslepené obdobie bolo nasledované otvorenou 8-týždňovou fázou, v ktorej sa metylnaltrexóniumbromid mal používať podľa potreby, nie však viac ako 1 dávka denne. Celkovo bolo v dvojito zaslepenej fáze liečených 460 pacientov (metylnaltrexóniumbromid 12 mg jedenkrát denne, n=150, metylnaltrexóniumbromid 12 mg každý druhý deň, n=148, placebo, n=162). Pacienti v minulosti trpeli chronickou nenádorovou bolesťou a užívali stabilnú dávku opioidu aspoň 50 mg perorálneho ekvivalentu morfinu denne. Pacienti mali

opioidov indukovanú zápchu (počas obdobia skriningu mali <3 stolice týždenne bez podania záchranej liečby). Pacienti vysadili všetky predtým užívané laxatíva.

Prvým koprímárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív (RFBM, rescue free bowel movements) počas 4 hodín po podaní prvej dávky a druhým bol percentuálny podiel aktívnych injekcií, po ktorých došlo k RFBM počas 4 hodín v priebehu dvojito zaslepenej fázy. RFBM bola definovaná ako stolica, ku ktorej došlo bez použitia laxatív počas predchádzajúcich 24 hodín.

Podiel pacientov, u ktorých došlo k RFBM počas 4 hodín po podaní prvej dávky, bol 34,2 % v kombinovanej skupine s metylnaltrexóniumbromidom verzus 9,9 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). Priemerný percentuálny podiel podania metylnaltrexóniumbromidu, ktorého dôsledkom bola RFBM počas 4 hodín, bol 28,9 % v skupine s podávaním jedenkrát denne a 30,2 % v skupine s podávaním každý druhý deň v porovnaní s 9,4 % a 9,3 % pri podávaní zodpovedajúceho režimu s placebom ($p < 0,001$).

Kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ upravenej priemernej zmeny týždenných RFBM v porovnaní s hodnotou pri vstupe bol 3,1 v liečebnej skupine s metylnaltrexóniumbromidom 12 mg jedenkrát denne, 2,1 v liečebnej skupine s metylnaltrexóniumbromidom 12 mg každý druhý deň a 1,5 v liečebnej skupine s placebom počas 4-týždňového dvojito zaslepeného obdobia. Rozdiel 1,6 RFBM za týždeň medzi metylnaltrexóniumbromidom 12 mg jedenkrát denne a placebom je štatisticky významný ($p < 0,001$) a má význam aj pre klinickú prax.

Ďalší sekundárny koncový ukazovateľ hodnotil podiel pacientov s ≥ 3 RFBM za týždeň počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej fázy. Ten bol dosiahnutý u 59 % pacientov v skupine, ktorá dostávala metylnaltrexón 12 mg denne ($p < 0,001$ verzus placebo), u 61 % pacientov, ktorí ho dostávali každý druhý deň ($p < 0,001$ verzus placebo) a u 38 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Doplnková analýza hodnotila percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 3 úplné RFBM za týždeň a zvýšenie o ≥ 1 úplných RFBM za týždeň aspoň v 3 zo 4 týždňov liečby. Toto bolo dosiahnuté u 28,7 % pacientov v skupine s podávaním metylnaltrexónu 12 mg denne ($p < 0,001$ verzus placebo), u 14,9 % pacientov, ktorí ho dostávali každý druhý deň ($p = 0,012$ verzus placebo) a u 6,2 % pacientov liečených placebom.

Nebol získaný dôkaz o rozdieloch v účinnosti a bezpečnosti spôsobených pohlavím. Vplyv etnického pôvodu nemohol byť analyzovaný, pretože populácia bola predovšetkým belošká (90 %). Medián dennej dávky opioidov sa nijako významne neodlišoval od hodnôt východiskového stavu ani u pacientov užívajúcich metylnaltrexóniumbromid, ani u pacientov dostávajúcich placebo.

Nezistili sa klinicky významné zmeny v hodnotení bolesti v porovnaní so vstupnými hodnotami ani u pacientov užívajúcich metylnaltrexóniumbromid, ani u pacientov dostávajúcich placebo.

V klinických skúšaníach sa pri liečbe opioidmi vyvolanej zápchy nehodnotilo používanie metylnaltrexóniumbromidu dlhšie ako 48 týždňov.

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia

Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu pri liečbe opiátmi indukovanej zápchy u pacientov užívajúcich paliatívnu liečbu bola preukázaná v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. V týchto štúdiách bol medián veku 68 rokov (rozsah 21-100); 51 % bolo žien. V oboch štúdiách mali pacienti pokročilé ochorenie v terminálnom štádiu a limitovanú očakávanú dĺžku života, pričom väčšina mala primárnu diagnózu neliečiteľnej rakoviny; ostatné primárne diagnózy zahŕňali terminálnu CHOCHP/emfyzém, kardiovaskulárne ochorenie/zlyhanie srdca, Alzheimerovu chorobu/demenciu, HIV/AIDS alebo iné pokročilé ochorenie. Pred skríningom mali pacienti opiátmi indukovanú zápchu definovanú buď ako <3 stolice v predošlom týždni alebo žiadnu stolicu >2 dni.

Štúdia 301 porovnávala jednotlivé, dvojito zaslepené, podkožné podávanie metylnaltrexóniumbromidu v dávke 0,15 mg/kg alebo 0,3 mg/kg v porovnaní s placebom. Dvojito zaslepené podanie bolo nasledované otvorenou 4-týždňovou fázou, v ktorej sa metylnaltrexóniumbromid mohol používať podľa potreby, nie však viac ako 1 dávka počas 24 hodín. Počas oboch fáz štúdie pacienti naďalej pravidelne užívali zvyčajné laxatíva. Celkovo bolo 154 pacientov (metylnaltrexóniumbromid 0,15 mg/kg, $n = 47$,

metylnaltrexóniumbromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52) liečených v dvojito zaslepenej fáze štúdie. Primárnym cieľom bol podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po dvojito zaslepenom podaní skúšaného lieku. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom mali signifikantne vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po dvojito zaslepenom podaní dávky (62 % pre 0,15 mg/kg a 58 % pre 0,3 mg/kg) než pacienti liečení placebom (14 %); $p < 0,0001$ pri každom podaní v porovnaní s placebom.

Štúdia 302 porovnávala dvojito zaslepené, podkožné dávky metylnaltrexóniumbromidu podávané každý druhý deň po dobu dvoch týždňov v porovnaní s placebom. Počas prvého týždňa (deň 1, 3, 5, 7) pacienti dostávali buď 0,15 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu alebo placebo. V prípade, že pacient zaznamenal 2 alebo menej defekácií bez záchranných laxatív do 8. dňa, druhý týždeň sa mohla pacientova dávka zvýšiť na 0,30 mg/kg. Kedykoľvek sa mohla pacientova dávka znížiť na základe tolerancie. Boli analyzované údaje od 133 (62 metylnaltrexóniumbromid, 71 placebo) pacientov. Primárne ciele boli dva: podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po prvom podaní skúšaného lieku a podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po aspoň 2 z prvých 4 podaní skúšaného lieku. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom zaznamenali vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po prvom podaní (48 %) než placebom liečení pacienti (16 %); $p < 0,0001$. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom zaznamenali taktiež vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po aspoň 2 z prvých 4 podaní (52 %) než pacienti liečení placebom (9 %); $p < 0,0001$. Konzistencia stolice nebola významne zlepšená u pacientov, ktorí mali mäkkú stolicu pri vstupe do štúdie.

V oboch štúdiách sa nezaznamenalo nič, čo by nasvedčovalo rozdielnym vplyvom veku alebo pohlavia na bezpečnosť alebo účinnosť. Vplyv rasy nemohol byť analyzovaný, pretože populácia v štúdií bola prevažne európska (88 %).

Pretrvávajúci účinok bolo preukázané v štúdií 302, v ktorej bol defekačný účinok rovnaký od 1. dávky až po 7. dávku po dobu 2 týždňov dvojito zaslepenej časti.

Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu bola tiež preukázaná v otvorenej fáze liečby podanej od 2. dňa až po 4. týždeň v štúdií 301 a v dvoch otvorených nadstavbových štúdiách (301EXT a 302EXT), v ktorých metylnaltrexóniumbromid bol podávaný podľa potreby po dobu až 4 mesiacov (iba 8 pacientov až po tento bod). Celkovo zo 136, 21 a 82 pacientov dostalo aspoň jednu otvorenú dávku v štúdiách 301, 301EXT a 302EXT v uvedenom poradí. Relistor sa podával každých 3,2 dní (medián dávkovacieho intervalu s rozsahom 1-39 dní).

Miera defekačného účinku u pacientov pokračujúcich v liečbe ostala počas nadstavbovej štúdie rovnaká.

V týchto štúdiách nebol preukázaný žiadny signifikantný vzťah medzi východiskovou dávkou opiátov a defekačným účinkom u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom. Navyše, medián dennej dávky opiátov sa významne nelíšil od východiskovej, či už u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom alebo pacientov liečených placebom. Taktiež neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v intenzite bolesti oproti východiskovej u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom alebo placebom.

Účinky na repolarizáciu srdca

V dvojito zaslepenej, randomizovanej EKG štúdií s paralelnými skupinami s jednou podkožnou dávkou metylnaltrexóniumbromidu (0,15, 0,30 a 0,50 mg/kg) u 207 zdravých dobrovoľníkov nebol zaznamenaný žiadny náznak predĺženia QT/QTc ani žiadny dôkaz účinku na sekundárne parametre EKG či morfológiu krivky v porovnaní s placebom a pozitívnou kontrolou (perorálne podaný moxifloxacín v dávke 400 mg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Metylnaltrexóniumbromid sa absorbuje rýchlo, maximálne koncentrácie ($C_{\max}$) sa dosiahnu približne pol hodiny po podkožnom podaní. $C_{\max}$ a plocha pod krivkou plazmatických koncentrácií (AUC) vzrástli

s nárastom dávky od 0,15 mg/kg na 0,5 mg/kg odporúča k dávke. Celková biologická dostupnosť 0,30 mg/kg podkožnej dávky oproti 0,30 mg/kg intravenózne dávke je 82 %.

Distribúcia

Metylnaltrexóniumbromid je stredne distribuovaný v tkanivách. Distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je približne 1,1 l/kg. Ako bolo stanovené rovnovážnou dialýzou, metylnaltrexóniumbromid sa viaže na ľudské plazmatické proteíny iba minimálne (11,0 % až 15,3 %).

Biotransformácia

Metylnaltrexóniumbromid je u ľudí do istej miery metabolizovaný, čomu nasvedčuje množstvo metabolitov metylnaltrexóniumbromidu izolovaných z exkrementov. Primárnou metabolickou dráhou sa zdá byť premena na izoméry metyl-6-naltrexolu a metylnaltrexonsulfátu. Každý z izomérov metyl-6-naltrexolu má o niečo menej antagonistickej aktivity ako materská zlúčenina a nízku expozíciu v plazme, približne 8 % zo všetkých metabolitov. Metylnaltrexonsulfát je inaktívny metabolit a je prítomný v plazme na úrovni približne 25 % zo všetkých metabolitov. N-demetylácia metylnaltrexóniumbromidu na naltrexon nie je významná, pričom zodpovedá za 0,06 % podanej dávky.

Eliminácia

Metylnaltrexóniumbromid sa primárne eliminuje ako nezmenená aktívna látka. Približne polovica dávky sa vylúči močom a o niečo menej stolicou. Konečný dispozičný polčas ($t_{1/2}$) je približne 8 hodín.

Špecifické populácie

Porucha funkcie pečene

Vplyv mierneho a stredne ťažkej poruchy funkcie pečene na systémovú expozíciu metylnaltrexóniumbromidom sa sledoval u 8 subjektov s Child-Pugh triedou A a B v porovnaní so zdravými subjektami. Výsledky nepreukázali žiaden významný účinok poškodenia funkcie pečene na AUC alebo C_{max} metylnaltrexóniumbromidu. Účinok ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku metylnaltrexóniumbromidu sa nesledoval.

Porucha funkcie obličiek

V štúdiu dobrovoľníkov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, ktorí dostali samostatnú dávku 0,30 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu, mala porucha funkcie obličiek výrazný vplyv na vylučovanie metylnaltrexóniumbromidu obličkami. Renálny klírens metylnaltrexóniumbromidu sa znížil so zvyšujúcou závažnosťou poruchy funkcie obličiek. Ťažká porucha funkcie obličiek znížila klírens metylnaltrexóniumbromidu 8- až 9-násobne. Toto však malo za následok iba 2-násobné zvýšenie celkovej expozície metylnaltrexóniumbromidom (AUC). C_{max} sa významne nezmenilo. Nevykonali sa žiadne štúdie u pacientov s terminálnou poruchou obličiek na dialýze.

Pediatrická populácia

Nevykonali sa žiadne štúdie u pediatrickej populácie (pozri časť 4.2).

Staršia populácia

V štúdiu porovnávajúcej farmakokinetické profily samostatnej dávky a viacerých intravenózných dávok metylnaltrexóniumbromidu v dávke 24 mg medzi zdravými mladými (18 až 45 rokov, $n = 10$) a staršími (65 a viac rokov, $n = 10$) subjektami sa vplyv veku na expozíciu metylnaltrexóniumbromidom ukázal byť nepatrný. Priemerné rovnovážne C_{max} a AUC boli u starších 545 ng/ml a 412 ng•h/ml, čo bolo približne o 8,1 %, respektíve 20 % viac ako u mladších subjektov. Preto sa neodporúča žiadna úprava dávkovania na základe veku.

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne významné rozdiely medzi pohlavím.

Hmotnosť

Integrovaná analýza farmakokinetických údajov od zdravých subjektov naznačila, že dávkou v mg/kg upravená expozícia metylnaltrexóniumbromidom sa zvyšovala s rastúcou hmotnosťou. Priemerná expozícia metylnaltrexóniumbromidom 0,15 mg/kg pri rozsahu hmotnosti 38 až 114 kg bola 179 (rozsah = 139-240) ng•h/ml. Takáto expozícia pre dávku 0,15 mg/kg sa dá dosiahnuť upravením dávky na základe hmotnosti s 8 mg dávkou na hmotnosť 38 až menej ako 62 kg a 12 mg dávkou na hmotnosť 62 až 114 kg, pričom je dosiahnutá priemerná expozícia 187 (rozsah = 148-220) ng•h/ml. Navyše, analýza ukázala, že 8 mg dávka na hmotnosť 38 až menej ako 62 kg a 12 mg dávka na hmotnosť 62 až 114 kg zodpovedajú priemerným dávkam 0,16 (rozsah = 0,21-0,13) mg/kg, respektíve 0,16 (rozsah = 0,19 – 0,11) mg/kg na základe hmotnostnej distribúcie pacientov zúčastnených v štúdiách 301 a 302.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Kardiálne účinky boli pozorované v niektorých predklinických štúdiách u psov (predĺženie akčného potenciálu v Purkinových vláknach alebo predĺženie QTc intervalu). Mechanizmus tohto účinku nie je známy; avšak ľudský kardiálny draslíkový iónový kanál (hERG) sa pravdepodobne nezúčastňuje.

Podkožné injekcie Relistoru v dávke 150 mg/kg/deň znížili plodnosť u potkanov. Dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobná expozícia [AUC] u ľudí s podkožnou dávkou 0,3 mg/kg) nemali vplyv na fertilitu alebo všeobecné reprodukčné správanie.

Neexistuje dôkaz teratogenity u potkanov a králikov. Subkutánne injekcie Relistoru v dávke 150/100 mg/kg/deň u potkanov mali za následok zníženie hmotnosti mláďat; dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobná expozícia [AUC] u ľudí s podkožnou dávkou 0,3 mg/kg) nemali žiaden vplyv na pôrodné kontrakcie, pôrod alebo prežívanie a rast potomkov.

Metylnaltrexóniumbromid sa vylučuje mliekom dojčiacich potkanov.

Štúdie sa vykonali na mladých potkanoch a psoch. Po intravenóznom injekčnom podávaní metylnaltrexóniumbromidu sa zistilo, že mladé potkany reagujú na toxicitu spojenú s metylnaltrexónom citlivejšie než dospelé potkany. U mladých potkanov, ktorým sa po dobu 13 týždňov podával metylnaltrexóniumbromid intravenózne sa nežiaduce klinické príznaky (výskyt kŕčov a sťažené dýchanie) objavili pri dávkach (≥ 3 mg/kg/deň) a expozíciách (5,4-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg), ktoré boli nižšie ako tie, ktoré spôsobili obdobnú toxicitu u dospelých potkanov (20 mg/kg/deň). Žiadne nežiaduce účinky sa neobjavili u mladých potkanov pri dávke 1 mg/kg/deň ani u dospelých potkanov pri dávke 5 mg/kg/deň (1,6-násobná, respektíve 7,8-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg).

Po 13-týždňovom intravenóznom injekčnom podávaní metylnaltrexóniumbromidu sa podobná toxicita spojená s metylnaltrexónom pozorovala ako u mladých, tak aj u dospelých psov. U dospelých a mladých psov, ktorým bol podávaný metylnaltrexóniumbromid v dávke 20 mg/kg/deň sa pozorovali klinické príznaky indikujúce toxicitu CNS a predĺženie QTc intervalu. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce účinky u mladých alebo dospelých psov pri dávke 5 mg/kg/deň (44-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
edetát vápenato-disodný
hydrochlorid kyseliny aminooctovej
voda na injekciu
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Po natiahnutí do injekčnej striekačky:

Kvôli citlivosti na svetlo sa má injekčný roztok použiť do 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie lieku v injekčnej striekačke, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Číra jednorazová injekčná liekovka typu I z kremičitého skla so sivou butylkaučukovou zátkou a hliníkovou obrubou s vyklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,6 ml injekčného roztoku.

Druhy balenia sú:

1 injekčná liekovka; alebo

2 injekčné liekovky s 2 sterilnými 1 ml injekčnými striekačkami so zasúvateľnou injekčnou ihlou a 4 alkoholové tampóny; alebo

7 injekčných liekoviek so 7 sterilnými 1 ml injekčnými striekačkami so zasúvateľnou injekčnou ihlou a 14 alkoholových tampónov; alebo

2 injekčné liekovky s 2 sterilnými 1 ml injekčnými striekačkami s bezpečnostnou injekčnou ihlou a 4 alkoholové tampóny; alebo

7 injekčných liekoviek so 7 sterilnými 1 ml injekčnými striekačkami s bezpečnostnou injekčnou ihlou a 14 alkoholových tampónov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive

Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. júla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. mája 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 8 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,4 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 8 mg metylnaltrexóniumbromidu.

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg metylnaltrexóniumbromidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok v podstate bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Relistor je určený na liečbu opiatmi indukovanej zápchy u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších, ak odpoveď na liečbu laxatívami nie je dostatočná..

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s chronickou bolesťou (okrem pacientov s pokročilou fázou ochorenia, ktorí užívajú paliatívnu liečbu)

Odporúčaná dávka metylnaltrexóniumbromidu je 12 mg (0,6 ml roztoku) subkutánne, podľa potreby, podávaná ako aspoň 4 dávky týždenne až maximálne jedenkrát denne (7 dávok za týždeň).

U týchto pacientov sa má pri začatí liečby Relistorom ukončiť liečba zvyčajne používanými laxatívami (pozri časť 5.1).

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia (pacientov s paliatívnou starostlivosťou)

Odporúčaná dávka metylnaltrexóniumbromidu je 8 mg (0,4 ml roztoku) (pre pacientov s hmotnosťou 38-61 kg) alebo 12 mg (0,6 ml roztoku) (pre pacientov s hmotnosťou 62-114 kg).

Obvyklá schéma dávkovania je jedna samostatná dávka každý druhý deň. Dávky sa môžu podávať aj v dlhších intervaloch podľa potreby.

Pacienti môžu dostať dve po sebe nasledujúce dávky s odstupom 24 hodín iba v prípade, že sa neobjaví odpoveď (stolica) na dávku počas predošlého dňa.

Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 38 kg alebo vyššou ako 114 kg musia používať injekčné liekovky Relistoru, pretože presné podanie odporúčanej dávky v mg/kg naplnenou injekčnou striekačkou nie je možné.

U pacientov s paliatívnou starostlivosťou sa Relistor pridá k obvyklej laxatívnej liečbe (pozri časť 5.1).

Osobitné populácie

Staršia populácia

Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania na základe veku (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) sa má dávka metylnaltrexóniumbromidu znížiť z 12 mg na 8 mg (0,4 ml roztoku) pre tých, ktorí vážia od 62 do 114 kg. Pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorých hmotnosť spadá mimo rozpätia 62 až 114 kg (pozri časť 5.2), sa ich dávka v mg/kg musí znížiť o 50 %. Títo pacienti nemajú používať naplnenú injekčnú striekačku ale majú používať injekčné liekovky Relistoru. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s terminálnou poruchou funkcie obličiek na dialýze a metylnaltrexóniumbromid sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernym až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C) a metylnaltrexóniumbromid sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

U detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť metylnaltrexóniumbromidu. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Relistor sa podáva ako subkutánna injekcia.

Odporúča sa meniť miesta podania injekcie. Neodporúča sa podanie do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo so striami.

Stehná, brucho a ramená sú tri oblasti tela, ktoré sa odporúčajú pre injekciu Relistoru.

Relistor sa môže podávať bez ohľadu na príjem potravy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Použitie metylnaltrexóniumbromidu je kontraindikované u pacientov so známou alebo predpokladanou mechanickou obštrukciou gastrointestinálneho traktu, u pacientov so zvýšeným rizikom rekurentnej obštrukcie alebo u pacientov s akútnym chirurgickým bruchom, z dôvodu potenciálu pre gastrointestinálne perforácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné a zhoršené príznaky

Upozornite pacientov, aby okamžite hlásili závažné, perzistujúce a/alebo zhoršené príznaky.

V prípade, že sa počas liečby objaví ťažká alebo pretrvávajúca hnačka, pacientom sa má odporučiť prerušiť liečbu metylnaltrexóniumbromidom a kontaktovať lekára.

Zápcha, ktorá nesúvisí s užívaním opiodov

Účinok metylnaltrexóniumbromidu sa sledoval u pacientov s opiátmi indukovanou zápchou. Preto sa Relistor nemá používať na liečbu pacientov so zápchou, ktorá nesúvisí s užívaním opiátov.

Rýchly nástup stolice

Údaje z klinických štúdií nasvedčujú tomu, že liečba metylnaltrexóniumbromidom môže viesť k rýchlemu nástupu (priemerne 30 až 60 minút) stolice.

Trvanie liečby

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia

Liečba metylnaltrexóniumbromidom nebola sledovaná v klinických skúšaníach u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia po dobu dlhšiu ako 4 mesiace, a preto sa má používať iba počas limitovaného obdobia (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Metylnaltrexóniumbromid sa neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene alebo s terminálnou poruchou funkcie obličiek vyžadujúcim dialýzu (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne (GI) ochorenia a GI perforácia

Metylnaltrexóniumbromid sa má používať s opatnosťou u pacientov so známymi alebo suspektnými léziami GI traktu.

Použitie metylnaltrexóniumbromidu u pacientov s kolonostómiou, peritoneálnym katétrom, aktívnym divertikulárnym ochorením alebo koprostázou nebolo sledované. Preto sa má Relistor podávať týmto pacientom opatrne.

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady gastrointestinálnej (GI) perforácie po použití metylnaltrexóniumbromidu u pacientov so stavmi, ktoré môžu byť spojené s lokalizovaným alebo difúznym znížením štrukturálnej integrity v stene gastrointestinálneho traktu (napr. vredová choroba, pseudo obštrukcie (Ogilvie's syndrome), divertikulárna choroba, gastrointestinálny trakt infiltrovaný malignitami alebo peritoneálnymi metastázami). Má sa zvážiť celkový profil prínosu a rizika pri použití metylnaltrexóniumbromidu u pacientov s týmito stavmi, alebo inými stavmi, ktoré by mohli viesť k poruche integrity steny gastrointestinálneho traktu (napr. Crohnova choroba). Pacienti sa majú sledovať na ťažké, pretrvávajúce alebo zhoršujúce sa bolesti brucha; ak sa vyskytne tento príznak, metylnaltrexóniumbromid sa má vysadiť.

Vysadenie opioidov

Príznaky z vysadenia opioidov, vrátane nadmerného potenia, zimnice, vracania, bolesti brucha, búšenia srdca, a červenania sa vyskytli u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom. Pacienti s porušením hematoencefalickej bariéry môžu byť vystavení zvýšenému riziku príznakov z vysadenia opioidov a / alebo zníženej analgézie. U týchto pacientov je potrebné toto vziať do úvahy pri predpisovaní metylnaltrexóniumbromidu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. je prakticky bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metylnaltrexóniumbromid neovplyvňuje farmakokinetiku liekov metabolizovaných izoenzýmami cytochrómu P450 (CYP). Metylnaltrexóniumbromid je izoenzýmami CYP metabolizovaný len minimálne. *In vitro* metabolické štúdie nasvedčujú tomu, že metylnaltrexóniumbromid neinhibuje aktivitu CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4, je však slabým inhibítorom metabolizmu modelového substrátu CYP2D6. V klinickej interakčnej štúdii u zdravých dospelých mužských subjektov podkožná dávka 0,3 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu významne neovplyvnila metabolizmus dextrometorfánu, substrátu CYP2D6.

Potenciál pre liekovú interakciu súvisiacu s organickým transportérom katiónov (OCT-organic cation transporter) medzi metylnaltrexóniumbromidom a OCT inhibítorom sa sledoval u 18 zdravých subjektov porovnaním farmakokinetických profilov jednotlivej dávky metylnaltrexóniumbromidu pred a po podaní viacerých 400 mg dávok cimetidínu. Renálny klírens metylnaltrexóniumbromidu bol znížený po podaní

viacerých dávok cimetidínu (z 31 l/h na 18 l/h). Toto však malo za následok mierne zníženie celkového klírensu (zo 107 l/h na 95 l/h). Následne, popri C_{max} , nebola zaznamenaná žiadna významná zmena v AUC metylnaltrexóniumbromidu pred a po podaní viacerých dávok cimetidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne relevantné údaje o použití metylnaltrexóniumbromidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe. Metylnaltrexóniumbromid sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je bezpodmienečne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa metylnaltrexóniumbromid vylučuje do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie metylnaltrexóniumbromidu do materského mlieka. Treba rozhodnúť, či naďalej pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu metylnaltrexóniumbromidom s prihliadnutím na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby metylnaltrexóniumbromid pre ženu.

Fertilita

Subkutánne injekcie Relistoru v dávke 150 mg/kg/deň znížili fertilitu u potkanov. Dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobok expozície [AUC] u ľudí pri subkutánnej dávke 0,3 mg/kg) neovplyvnili fertilitu alebo celkovú schopnosť reprodukcie

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Metylnaltrexóniumbromid má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Môžu sa objaviť závraty, ktoré môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami u všetkých pacientov vystavených metylnaltrexóniumbromidu počas všetkých fáz placebom kontrolovaných štúdií boli bolesť brucha, nevoľnosť, hnačka a flatulencia. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie mierne až stredne ťažké.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú klasifikované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti:

Poruchy nervového systému

Časté: Závraty

Časté: Príznaky ako pri vysadení opioidov (ako zimnica, triaška, rinorea, piloerekcia, návaly tepla, hyperhidróza, vracanie, bolesť brucha).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: Gastrointestinálna perforácia (pozri časť 4.4)

Časté: Vracanie

Veľmi časté: Bolesť brucha, nevoľnosť, hnačka, flatulencia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Reakcie v mieste podania (napr. pichanie, pálenie, bolesť, začervenanie, edém)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi bola zaznamenaná ortostatická hypotenzia spojená s dávkou 0,64 mg/kg podanou ako intravenózný bolus.

V prípade predávkovania sa majú znaky a príznaky ortostatickej hypotenzie monitorovať a hlásiť lekárovi. V prípade potreby sa má začať liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Laxanciá, Antagonisty periférnych opioidných receptorov, ATC kód: A06AH01

Mechanizmus účinku

Metylnaltrexóniumbromid je selektívny antagonist opioidu viažuceho sa na μ -receptor. *In vitro* štúdie preukázali, že metylnaltrexóniumbromid je antagonist μ -opioidného receptora (inhibičná konštanta [K_i] = 28 nM) s 8-násobne menším vplyvom na κ -opioidné receptory (K_i = 230 nM) a značne redukovanou afinitou k delta-opioidným receptorom.

Ako kvartérny amín má metylnaltrexóniumbromid obmedzenú schopnosť prenikať hematoencefalickou bariérou. Toto umožňuje metylnaltrexóniumbromidu účinkovať ako periférne aktívny μ -opioidný antagonist v tkanivách ako tráviaci trakt, bez vplyvu na opíátmi sprostredkované analgetické účinky na centrálny nervový systém.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s chronickou nenádorovou bolesťou (dávka 12 mg)
Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu pri liečbe opioidmi indukovanej zápchy u pacientov s chronickou nenádorovou bolesťou bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (Štúdia 3356). V tejto štúdii bol medián veku pacientov 49 rokov (rozsah 23-83); 60 % bolo žien. Primárnou diagnózou väčšiny pacientov bola bolesť chrbtice.

Štúdia 3356 porovnávala 4-týždňové podávanie metylnaltrexóniumbromidu 12 mg jedenkrát denne a metylnaltrexóniumbromidu 12 mg každý druhý deň s placebom. 4-týždňové, dvojito zaslepené obdobie bolo nasledované otvorenou 8-týždňovou fázou, v ktorej sa metylnaltrexóniumbromid mal používať podľa potreby, nie však viac ako 1 dávka denne. Celkovo bolo v dvojito zaslepenej fáze liečených 460 pacientov (metylnaltrexóniumbromid 12 mg jedenkrát denne, n=150, metylnaltrexóniumbromid 12 mg

každý druhý deň, n=148, placebo, n=162). Pacienti v minulosti trpeli chronickou nenádorovou bolesťou a užívali stabilnú dávku opioidu aspoň 50 mg perorálneho ekvivalentu morfinu denne. Pacienti mali opioidov indukovanú zápchu (počas obdobia skríningu mali <3 stolice týždenne bez podania záchranej liečby). Pacienti vysadili všetky predtým užívané laxatíva.

Prvým koprímárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív (RFBM, rescue free bowel movements) počas 4 hodín po podaní prvej dávky a druhým bol percentuálny podiel aktívnych injekcií, po ktorých došlo k RFBM počas 4 hodín v priebehu dvojito zaslepenej fázy. RFBM bola definovaná ako stolica, ku ktorej došlo bez použitia laxatív počas predchádzajúcich 24 hodín.

Podiel pacientov, u ktorých došlo k RFBM počas 4 hodín po podaní prvej dávky, bol 34,2 % v kombinovanej skupine s metylnaltrexóniumbromidom verzus 9,9 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). Priemerný percentuálny podiel podania metylnaltrexóniumbromidu, ktorého dôsledkom bola RFBM počas 4 hodín, bol 28,9 % v skupine s podávaním jedenkrát denne a 30,2 % v skupine s podávaním každý druhý deň v porovnaní s 9,4 % a 9,3 % pri podávaní zodpovedajúceho režimu s placebom ($p < 0,001$).

Kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ upravenej priemernej zmeny týždenných RFBM v porovnaní s hodnotou pri vstupe bol 3,1 v liečebnej skupine s metylnaltrexóniumbromidom 12 mg jedenkrát denne, 2,1 v liečebnej skupine s metylnaltrexóniumbromidom 12 mg každý druhý deň a 1,5 v liečebnej skupine s placebom počas 4-týždňového dvojito zaslepeného obdobia. Rozdiel 1,6 RFBM za týždeň medzi metylnaltrexóniumbromidom 12 mg jedenkrát denne a placebom je štatisticky významný ($p < 0,001$) a má význam aj pre klinickú prax.

Ďalší sekundárny koncový ukazovateľ hodnotil podiel pacientov s ≥ 3 RFBM za týždeň počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej fázy. Ten bol dosiahnutý u 59 % pacientov v skupine, ktorá dostávala metylnaltrexón 12 mg denne ($p < 0,001$ verzus placebo), u 61 % pacientov, ktorí ho dostávali každý druhý deň ($p < 0,001$ verzus placebo) a u 38 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Doplnková analýza hodnotila percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 3 úplné RFBM za týždeň a zvýšenie o ≥ 1 úplných RFBM za týždeň aspoň v 3 zo 4 týždňov liečby. Toto bolo dosiahnuté u 28,7 % pacientov v skupine s podávaním metylnaltrexónu 12 mg denne ($p < 0,001$ verzus placebo), u 14,9 % pacientov, ktorí ho dostávali každý druhý deň ($p = 0,012$ verzus placebo) a u 6,2 % pacientov liečených placebom.

Nebol získaný dôkaz o rozdieloch v účinnosti a bezpečnosti spôsobených pohlavím. Vplyv etnického pôvodu nemohol byť analyzovaný, pretože populácia bola predovšetkým belošká (90 %). Medián dennej dávky opioidov sa nijako významne neodlišoval od hodnôt východiskového stavu ani u pacientov užívajúcich metylnaltrexóniumbromid, ani u pacientov dostávajúcich placebo.

Nezistili sa klinicky významné zmeny v hodnotení bolesti v porovnaní so vstupnými hodnotami ani u pacientov užívajúcich metylnaltrexóniumbromid, ani u pacientov dostávajúcich placebo.

V klinických skúšaniach sa pri liečbe opioidmi vyvolanej zápchy nehodnotilo používanie metylnaltrexóniumbromidu dlhšie ako 48 týždňov.

Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu pri liečbe opiátmi indukovanej zápchy u pacientov užívajúcich paliatívnu liečbu bola preukázaná v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. V týchto štúdiách bol medián veku 68 rokov (rozsah 21-100); 51 % bolo žien. V oboch štúdiách mali pacienti pokročilé ochorenie v terminálnom štádiu a limitovanú očakávanú dĺžku života, pričom väčšina mala primárnu diagnózu neliečiteľnej rakoviny; ostatné primárne diagnózy zahŕňali terminálnu CHOCHP/emfyzém, kardiovaskulárne ochorenie/zlyhanie srdca, Alzheimerovu chorobu/demenciu, HIV/AIDS alebo iné pokročilé ochorenie. Pred skríninom mali pacienti opiátmi indukovanú zápchu definovanú buď ako <3 stolice v predošlom týždni alebo žiadnu stolicu >2 dni.

Štúdia 301 porovnávala jednotlivé, dvojito zaslepené, podkožné podávanie metylnaltrexóniumbromidu v dávke 0,15 mg/kg alebo 0,3 mg/kg v porovnaní s placebom. Dvojito zaslepené podanie bolo nasledované otvorenou 4-týždňovou fázou, v ktorej sa metylnaltrexóniumbromid mohol používať podľa potreby, nie však viac ako 1 dávka počas 24 hodín. Počas oboch fáz štúdie pacienti naďalej pravidelne užívali

zvyčajné laxatíva. Celkovo bolo 154 pacientov (metylnaltrexóniumbromid 0,15 mg/kg, n = 47, metylnaltrexóniumbromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52) liečených v dvojito zaslepenej fáze štúdie. Primárnym cieľom bol podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po dvojito zaslepenom podaní skúšaného lieku. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom mali signifikantne vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po dvojito zaslepenom podaní dávky (62 % pre 0,15 mg/kg a 58 % pre 0,3 mg/kg) než pacienti liečení placebom (14 %); $p < 0,0001$ pri každom podaní v porovnaní s placebom.

Štúdia 302 porovnávala dvojito zaslepené, podkožné dávky metylnaltrexóniumbromidu podávané každý druhý deň po dobu dvoch týždňov v porovnaní s placebom. Počas prvého týždňa (deň 1, 3, 5, 7) pacienti dostávali buď 0,15 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu alebo placebo. V prípade, že pacient zaznamenal 2 alebo menej defekácií bez záchranných laxatív do 8. dňa, druhý týždeň sa mohla pacientova dávka zvýšiť na 0,30 mg/kg. Kedykoľvek sa mohla pacientova dávka znížiť na základe tolerancie. Boli analyzované údaje od 133 (62 metylnaltrexóniumbromid, 71 placebo) pacientov. Primárne ciele boli dva: podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po prvom podaní skúšaného lieku a podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po aspoň 2 z prvých 4 podaní skúšaného lieku. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom zaznamenali vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po prvom podaní (48 %) než placebom liečení pacienti (16 %); $p < 0,0001$. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom zaznamenali taktiež vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po aspoň 2 z prvých 4 podaní (52 %) než pacienti liečení placebom (9 %); $p < 0,0001$. Konzistencia stolice nebola významne zlepšená u pacientov, ktorí mali mäkkú stolicu pri vstupe do štúdie.

V oboch štúdiách sa nezaznamenalo nič, čo by nasvedčovalo rozdielnym vplyvom veku alebo pohlavia na bezpečnosť alebo účinnosť. Vplyv rasy nemohol byť analyzovaný, pretože populácia v štúdii bola prevažne európska (88 %).

Pretrvávajúci účinok bolo preukázané v štúdii 302, v ktorej bol defekačný účinok rovnaký od 1. dávky až po 7. dávku po dobu 2 týždňov dvojito zaslepenej časti.

Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu bola tiež preukázaná v otvorenej fáze liečby podanej od 2. dňa až po 4. týždeň v štúdii 301 a v dvoch otvorených nadstavbových štúdiách (301EXT a 302EXT), v ktorých metylnaltrexóniumbromid bol podávaný podľa potreby po dobu až 4 mesiacov (iba 8 pacientov až po tento bod). Celkovo zo 136, 21 a 82 pacientov dostalo aspoň jednu otvorenú dávku v štúdiách 301, 301EXT a 302EXT v uvedenom poradí. Relistor sa podával každých 3,2 dní (medián dávkovacieho intervalu s rozsahom 1-39 dní).

Miera defekačného účinku u pacientov pokračujúcich v liečbe ostala počas nadstavbovej štúdie rovnaká.

V týchto štúdiách nebol preukázaný žiadny signifikantný vzťah medzi východiskovou dávkou opiátov a defekačným účinkom u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom. Navyše, medián dennej dávky opiátov sa významne nelíšil od východiskovej, či už u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom alebo pacientov liečených placebom. Taktiež neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v intenzite bolesti oproti východiskovej u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom alebo placebom.

Účinky na repolarizáciu srdca

V dvojito zaslepenej, randomizovanej EKG štúdii s paralelnými skupinami s jednou podkožnou dávkou metylnaltrexóniumbromidu (0,15, 0,30 a 0,50 mg/kg) u 207 zdravých dobrovoľníkov nebol zaznamenaný žiadny náznak predĺženia QT/QTc ani žiadny dôkaz účinku na sekundárne parametre EKG či morfológiu krivky v porovnaní s placebom a pozitívnou kontrolou (perorálne podaný moxifloxacín v dávke 400 mg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Metylnaltrexóniumbromid sa absorbuje rýchlo, maximálne koncentrácie ($C_{\max}$) sa dosiahnu približne pol hodiny po podkožnom podaní. $C_{\max}$ a plocha pod krivkou plazmatických koncentrácií (AUC) vzrástli s nárastom dávky od 0,15 mg/kg na 0,5 mg/kg proporčne k dávke. Celková biologická dostupnosť 0,30 mg/kg podkožnej dávky oproti 0,30 mg/kg intravenózne dávke je 82 %.

Distribúcia

Metylnaltrexóniumbromid je stredne distribuovaný v tkanivách. Distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je približne 1,1 l/kg. Ako bolo stanovené rovnovážnou dialýzou, metylnaltrexóniumbromid sa viaže na ľudské plazmatické proteíny iba minimálne (11,0 % až 15,3 %).

Biotransformácia

Metylnaltrexóniumbromid je u ľudí do istej miery metabolizovaný, čomu nasvedčuje množstvo metabolitov metylnaltrexóniumbromidu izolovaných z exkrementov. Primárnou metabolickou dráhou sa zdá byť premena na izoméry metyl-6-naltrexolu a metylnaltrexonsulfátu. Každý z izomérov metyl-6-naltrexolu má o niečo menej antagonistickej aktivity ako materská zlúčenina a nízku expozíciu v plazme, približne 8 % zo všetkých metabolitov. Metylnaltrexonsulfát je inaktívny metabolit a je prítomný v plazme na úrovni približne 25 % zo všetkých metabolitov. N-demetylácia metylnaltrexóniumbromidu na naltrexon nie je významná, pričom zodpovedá za 0,06 % podanej dávky.

Eliminácia

Metylnaltrexóniumbromid sa primárne eliminuje ako nezmenená aktívna látka. Približne polovica dávky sa vylúči močom a o niečo menej stolicou. Konečný dispozičný polčas ($t_{1/2}$) je približne 8 hodín.

Špecifické populácie

Porucha funkcie pečene

Vplyv mierneho a stredne ťažkej, poruchy funkcie pečene na systémovú expozíciu metylnaltrexóniumbromidom sa sledoval u 8 subjektov s Child-Pugh triedou A a B v porovnaní so zdravými subjektami. Výsledky nepreukázali žiaden významný účinok poškodenia funkcie pečene na AUC alebo $C_{\max}$ metylnaltrexóniumbromidu. Účinok ťažkej, poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku metylnaltrexóniumbromidu sa nesledoval.

Porucha funkcie obličiek

V štúdiu dobrovoľníkov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, ktorí dostali samostatnú dávku 0,30 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu, mala porucha funkcie obličiek výrazný vplyv na vylučovanie metylnaltrexóniumbromidu obličkami. Renálny klírens metylnaltrexóniumbromidu sa znížil so zvyšujúcou závažnosťou poruchy funkcie obličiek. Ťažká porucha funkcie obličiek znížilo klírens metylnaltrexóniumbromidu 8- až 9-násobne. Toto však malo za následok iba 2-násobné zvýšenie celkovej expozície metylnaltrexóniumbromidom (AUC). $C_{\max}$ sa významne nezmenilo. Nevykonali sa žiadne štúdie u pacientov s terminálnou poruchou obličiek na dialýze.

Pediatrická populácia

Nevykonali sa žiadne štúdie u pediatrickej populácie (pozri časť 4.2).

Staršia populácia

V štúdiu porovnávajúcej farmakokinetické profily samostatnej dávky a viacerých intravenózných dávok metylnaltrexóniumbromidu v dávke 24 mg medzi zdravými mladými (18 až 45 rokov, $n = 10$) a staršími (65 a viac rokov, $n = 10$) subjektami sa vplyv veku na expozíciu metylnaltrexóniumbromidom ukázal byť nepatrný. Priemerné rovnovážne $C_{\max}$ a AUC boli u starších 545 ng/ml a 412 ng•h/ml, čo bolo približne o 8,1 %, respektíve 20 % viac ako u mladších subjektov. Preto sa neodporúča žiadna úprava dávkovania na základe veku.

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne významné rozdiely medzi pohlavím.

Hmotnosť

Integrovaná analýza farmakokinetických údajov od zdravých subjektov naznačila, že dávkou v mg/kg upravená expozícia metylnaltrexóniumbromidom sa zvyšovala s rastúcou hmotnosťou. Priemerná expozícia metylnaltrexóniumbromidom 0,15 mg/kg pri rozsahu hmotnosti 38 až 114 kg bola 179 (rozsah = 139-240) ng•h/ml. Takáto expozícia pre dávku 0,15 mg/kg sa dá dosiahnuť upravením dávky na základe hmotnosti s 8 mg dávkou na hmotnosť 38 až menej ako 62 kg a 12 mg dávkou na hmotnosť 62 až 114 kg, pričom je dosiahnutá priemerná expozícia 187 (rozsah = 148-220) ng•h/ml. Navyše, analýza ukázala, že 8 mg dávka na hmotnosť 38 až menej ako 62 kg a 12 mg dávka na hmotnosť 62 až 114 kg zodpovedajú priemerným dávkam 0,16 (rozsah = 0,21-0,13) mg/kg, respektíve 0,16 (rozsah = 0,19 – 0,11) mg/kg na základe hmotnostnej distribúcie pacientov zúčastnených v štúdiách 301 a 302.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Kardiálne účinky boli pozorované v niektorých predklinických štúdiách u psov (predĺženie akčného potenciálu v Purkinových vláknach alebo predĺženie QTc intervalu). Mechanizmus tohto účinku nie je známy; avšak ľudský kardiálny draslíkový iónový kanál (hERG) sa pravdepodobne nezúčastňuje.

Podkožné injekcie Relistoru v dávke 150 mg/kg/deň znížili plodnosť u potkanov. Dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobná expozícia [AUC] u ľudí s podkožnou dávkou 0,3 mg/kg) nemali vplyv na fertilitu alebo všeobecné reprodukčné správanie.

Neexistuje dôkaz teratogenity u potkanov a králikov. Subkutánne injekcie Relistoru v dávke 150/100 mg/kg/deň u potkanov mali za následok zníženie hmotnosti mláďat; dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobná expozícia [AUC] u ľudí s podkožnou dávkou 0,3 mg/kg) nemali žiadny vplyv na pôrodné kontrakcie, pôrod alebo prežívanie a rast potomkov.

Metylnaltrexóniumbromid sa vylučuje mliekom dojčiacich potkanov.

Štúdie sa vykonali na mladých potkanoch a psoch. Po intravenóznom injekčnom podávaní metylnaltrexóniumbromidu sa zistilo, že mladé potkany reagujú na toxicitu spojenú s metylnaltrexónom citlivejšie než dospelé potkany. U mladých potkanov, ktorým sa po dobu 13 týždňov podával metylnaltrexóniumbromid intravenózne sa nežiaduce klinické príznaky (výskyt kŕčov a sťažené dýchanie) objavili pri dávkach (≥ 3 mg/kg/deň) a expozíciách (5,4-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg), ktoré boli nižšie ako tie, ktoré spôsobili obdobnú toxicitu u dospelých potkanov (20 mg/kg/deň). Žiadne nežiaduce účinky sa neobjavili u mladých potkanov pri dávke 1 mg/kg/deň ani u dospelých potkanov pri dávke 5 mg/kg/deň (1,6-násobná, respektíve 7,8-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg).

Po 13-týždňovom intravenóznom injekčnom podávaní metylnaltrexóniumbromidu sa podobná toxicita spojená s metylnaltrexónom pozorovala ako u mladých, tak aj u dospelých psov. U dospelých a mladých psov, ktorým bol podávaný metylnaltrexóniumbromid v dávke 20 mg/kg/deň sa pozorovali klinické príznaky indikujúce toxicitu CNS a predĺženie QTc intervalu. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce účinky u mladých alebo dospelých psov pri dávke 5 mg/kg/deň (44-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
edetát vápenato-disodný
hydrochlorid kyseliny aminoocetovej

voda na injekciu
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implementáciu

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,4 ml injekčného roztoku.

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, plastovým piestom a polypropylénovým pevným krytom ihly.

Veľkosti balenia obsahujúce 4, 7, 8 a 10 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. júla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. mája 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 12 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,6 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.
Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg metylnaltrexóniumbromidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok v podstate bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Relistor je určený na liečbu opiatmi indukovanej zápchy u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších, ak odpoveď na liečbu laxatívami nie je dostatočná..

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Opiodmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s chronickou bolesťou (okrem pacientov s pokročilou fázou ochorenia, ktorí užívajú paliatívnu liečbu)

Odporúčaná dávka metylnaltrexóniumbromidu je 12 mg (0,6 ml roztoku) subkutánne, podľa potreby, podávaná ako aspoň 4 dávky týždenne až maximálne jedenkrát denne (7 dávok za týždeň).

U týchto pacientov sa má pri začatí liečby Relistorom ukončiť liečba zvyčajne používanými laxatívami (pozri časť 5.1).

Opiodmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia (pacientov s paliatívnou starostlivosťou)

Odporúčaná dávka metylnaltrexóniumbromidu je 8 mg (0,4 ml roztoku) (pre pacientov s hmotnosťou 38-61 kg) alebo 12 mg (0,6 ml roztoku) (pre pacientov s hmotnosťou 62-114 kg).

Obvyklá schéma dávkovania je jedna samostatná dávka každý druhý deň. Dávky sa môžu podávať aj v dlhších intervaloch podľa potreby.

Pacienti môžu dostať dve po sebe nasledujúce dávky s odstupom 24 hodín iba v prípade, že sa neobjaví odpoveď (stolica) na dávku počas predošlého dňa.

Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 38 kg alebo vyššou ako 114 kg musia používať injekčné liekovky Relistoru, pretože presné podanie odporúčanej dávky v mg/kg naplnenou injekčnou striekačkou nie je možné.

U pacientov s paliatívnou starostlivosťou sa Relistor pridá k obvyklej laxatívnej liečbe (pozri časť 5.1).

Osobitné populácie

Staršia populácia

Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania na základe veku (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) sa má dávka metylnaltrexóniumbromidu znížiť z 12 mg na 8 mg (0,4 ml roztoku) pre tých, ktorí vážia od 62 do 114 kg. Pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorých hmotnosť spadá mimo rozpätia 62 až 114 kg (pozri časť 5.2), sa ich dávka v mg/kg musí znížiť o 50 %. Títo pacienti nemajú používať naplnenú injekčnú striekačku ale majú používať injekčné liekovky Relistoru. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s terminálnou poruchou funkcie obličiek na dialýze a metylnaltrexóniumbromid sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernym až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C) a metylnaltrexóniumbromid sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

U detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť metylnaltrexóniumbromidu. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Relistor sa podáva ako subkutánna injekcia.

Odporúča sa meniť miesta podania injekcie. Neodporúča sa podanie do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá. Vyhybajte sa oblastiam s jazvami alebo so striami.

Stehná, brucho a ramená sú tri oblasti tela, ktoré sa odporúčajú pre injekciu Relistoru.

Relistor sa môže podávať bez ohľadu na príjem potravy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Použitie metylnaltrexóniumbromidu je kontraindikované u pacientov so známou alebo predpokladanou mechanickou obštrukciou gastrointestinálneho traktu, u pacientov so zvýšeným rizikom rekurentnej obštrukcie alebo u pacientov s akútnym chirurgickým bruchom, z dôvodu potenciálu pre gastrointestinálne perforácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné a zhoršené príznaky

Upozornite pacientov, aby okamžite hlásili závažné, perzistujúce a/alebo zhoršené príznaky.

V prípade, že sa počas liečby objaví ťažká alebo pretrvávajúca hnačka, pacientom sa má odporučiť prerušiť liečbu metylnaltrexóniumbromidom a kontaktovať lekára.

Zápcha, ktorá nesúvisí s užívaním opiodov

Účinok metylnaltrexóniumbromidu sa sledoval u pacientov s opiátmi indukovanou zápchou. Preto sa Relistor nemá používať na liečbu pacientov so zápchou, ktorá nesúvisí s užívaním opiátov.

Rýchly nástup stolice

Údaje z klinických štúdií nasvedčujú tomu, že liečba metylnaltrexóniumbromidom môže viesť k rýchlemu nástupu (priemerne 30 až 60 minút) stolice.

Trvanie liečby

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia

Liečba metylnaltrexóniumbromidom nebola sledovaná v klinických skúšaníach u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia po dobu dlhšiu ako 4 mesiace, a preto sa má používať iba počas limitovaného obdobia (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Metylnaltrexóniumbromid sa neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene alebo s terminálnou poruchou funkcie obličiek vyžadujúcim dialýzu (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne (GI) ochorenia a GI perforácia

Metylnaltrexóniumbromid sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známymi alebo suspektnými léziami GI traktu.

Použitie metylnaltrexóniumbromidu u pacientov s kolonostómiou, peritoneálnym katétrom, aktívnym divertikulárnym ochorením alebo koprostázou nebolo sledované. Preto sa má Relistor podávať týmto pacientom opatrne.

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady gastrointestinálnej (GI) perforácie po použití metylnaltrexóniumbromidu u pacientov so stavmi, ktoré môžu byť spojené s lokalizovaným alebo difúznym znížením štrukturálnej integrity v stene gastrointestinálneho traktu (napr. vredová choroba, pseudo obštrukcie (Ogilvie's syndrome), divertikulárna choroba, gastrointestinálny trakt infiltrovaný malignitami alebo peritoneálnymi metastázami). Má sa zvážiť celkový profil prínosu a rizika pri použití metylnaltrexóniumbromidu u pacientov s týmito stavmi, alebo inými stavmi, ktoré by mohli viesť k poruche integrity steny gastrointestinálneho traktu (napr. Crohnova choroba). Pacienti sa majú sledovať na ťažké, pretrvávajúce alebo zhoršujúce sa bolesti brucha; ak sa vyskytne tento príznak, metylnaltrexóniumbromid sa má vysadiť.

Vysadenie opioidov

Príznaky z vysadenia opioidov, vrátane nadmerného potenia, zimnice, vracania, bolesti brucha, búšenia srdca, a červenania sa vyskytli u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom. Pacienti s porušením hematoencefalickej bariéry môžu byť vystavení zvýšenému riziku príznakov z vysadenia opioidov a / alebo zníženej analgézie. U týchto pacientov je potrebné toto vziať do úvahy pri predpisovaní metylnaltrexóniumbromidu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. je prakticky bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metylnaltrexóniumbromid neovplyvňuje farmakokinetiku liekov metabolizovaných izoenzýmami cytochrómu P450 (CYP). Metylnaltrexóniumbromid je izoenzýmami CYP metabolizovaný len minimálne. *In vitro* metabolické štúdie nasvedčujú tomu, že metylnaltrexóniumbromid neinhibuje aktivitu CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4, je však slabým inhibítorom metabolizmu modelového substrátu CYP2D6. V klinickej interakčnej štúdii u zdravých dospelých mužských subjektov podkožná dávka 0,3 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu významne neovplyvnila metabolizmus dextrometorfánu, substrátu CYP2D6.

Potenciál pre liekovú interakciu súvisiacu s organickým transportérom katiónov (OCT-organic cation transporter) medzi metylnaltrexóniumbromidom a OCT inhibítorom sa sledoval u 18 zdravých subjektov porovnaním farmakokinetických profilov jednotlivej dávky metylnaltrexóniumbromidu pred a po podaní viacerých 400 mg dávok cimetidínu. Renálny klírens metylnaltrexóniumbromidu bol znížený po podaní viacerých dávok cimetidínu (z 31 l/h na 18 l/h). Toto však malo za následok mierne zníženie celkového

klírensu (zo 107 l/h na 95 l/h). Následne, popri $C_{\max}$, nebola zaznamenaná žiadna významná zmena v AUC metylnaltrexóniumbromidu pred a po podaní viacerých dávok cimetidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne relevantné údaje o použití metylnaltrexóniumbromidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe. Metylnaltrexóniumbromid sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je bezpodmienečne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa metylnaltrexóniumbromid vylučuje do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie metylnaltrexóniumbromidu do materského mlieka. Treba rozhodnúť, či naďalej pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu metylnaltrexóniumbromidom s prihliadnutím na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby metylnaltrexóniumbromidom pre ženu.

Fertilita

Subkutánne injekcie Relistoru v dávke 150 mg/kg/deň znížili fertilitu u potkanov. Dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobok expozície [AUC] u ľudí pri subkutánnej dávke 0,3 mg/kg) neovplyvnili fertilitu alebo celkovú schopnosť reprodukcie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Metylnaltrexóniumbromid má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa objaviť závraty, ktoré môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami u všetkých pacientov vystavených metylnaltrexóniumbromidu počas všetkých fáz placebom kontrolovaných štúdií boli bolesť brucha, nevoľnosť, hnačka a flatulencia. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie mierne až stredne ťažké.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú klasifikované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti:

Poruchy nervového systému

Časté: Závraty

Časté: Príznaky ako pri vysadení opioidov (ako zimnica, triaška, rinorea, piloerekcia, návaly tepla, palpácia, hyperhidróza, vracanie, bolesť brucha).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: Gastrointestinálna perforácia (pozri časť 4.4)

Časté: Vracanie

Veľmi časté: Bolesť brucha, nevoľnosť, hnačka, flatulencia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Reakcie v mieste podania (napr. pichanie, pálenie, bolesť, začervenanie, edém)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi bola zaznamenaná ortostatická hypotenzia spojená s dávkou 0,64 mg/kg podanou ako intravenózný bolus.

V prípade predávkovania sa majú znaky a príznaky ortostatickej hypotenzie monitorovať a hlásiť lekárovi. V prípade potreby sa má začať liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Laxanciá, Antagonisty periférnych opioidných receptorov, ATC kód: A06AH01

Mechanizmus účinku

Metylnaltrexóniumbromid je selektívny antagonist opioidu viažuceho sa na mi-receptor. *In vitro* štúdie preukázali, že metylnaltrexóniumbromid je antagonist mi-opioidného receptora (inhibičná konštanta $[K_i]$ = 28 nM) s 8-násobne menším vplyvom na kappa-opioidné receptory (K_i = 230 nM) a značne redukovanou afinitou k delta-opioidným receptorom.

Ako kvartérny amín má metylnaltrexóniumbromid obmedzenú schopnosť prenikať hematoencefalickou bariérou. Toto umožňuje metylnaltrexóniumbromidu účinkovať ako periférne aktívny mi-opioidný antagonist v tkanivách ako tráviaci trakt, bez vplyvu na opiátmi sprostredkované analgetické účinky na centrálny nervový systém.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s chronickou nenádorovou bolesťou

Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu pri liečbe opioidmi indukovanej zápchy u pacientov s chronickou nenádorovou bolesťou bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (Štúdia 3356). V tejto štúdii bol medián veku pacientov 49 rokov (rozsah 23-83); 60 % bolo žien. Primárnou diagnózou väčšiny pacientov bola bolesť chrbtice.

Štúdia 3356 porovnávala 4-týždňové podávanie metylnaltrexóniumbromidu 12 mg jedenkrát denne a metylnaltrexóniumbromidu 12 mg každý druhý deň s placebom. 4-týždňové, dvojito zaslepené obdobie bolo nasledované otvorenou 8-týždňovou fázou, v ktorej sa metylnaltrexóniumbromid mal používať podľa potreby, nie však viac ako 1 dávka denne. Celkovo bolo v dvojito zaslepenej fáze liečených 460 pacientov (metylnaltrexóniumbromid 12 mg jedenkrát denne, n=150, metylnaltrexóniumbromid 12 mg každý druhý deň, n=148, placebo, n=162). Pacienti v minulosti trpeli chronickou nenádorovou bolesťou a užívali stabilnú dávku opioidu aspoň 50 mg perorálneho ekvivalentu morfinu denne. Pacienti mali

opioidov indukovanú zápchu (počas obdobia skriningu mali <3 stolice týždenne bez podania záchranej liečby). Pacienti vysadili všetky predtým užívané laxatíva.

Prvým koprímárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív (RFBM, rescue free bowel movements) počas 4 hodín po podaní prvej dávky a druhým bol percentuálny podiel aktívnych injekcií, po ktorých došlo k RFBM počas 4 hodín v priebehu dvojito zaslepenej fázy. RFBM bola definovaná ako stolica, ku ktorej došlo bez použitia laxatív počas predchádzajúcich 24 hodín.

Podiel pacientov, u ktorých došlo k RFBM počas 4 hodín po podaní prvej dávky, bol 34,2 % v kombinovanej skupine s metylnaltrexóniumbromidom verzus 9,9 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). Priemerný percentuálny podiel podania metylnaltrexóniumbromidu, ktorého dôsledkom bola RFBM počas 4 hodín, bol 28,9 % v skupine s podávaním jedenkrát denne a 30,2 % v skupine s podávaním každý druhý deň v porovnaní s 9,4 % a 9,3 % pri podávaní zodpovedajúceho režimu s placebom ($p < 0,001$).

Kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ upravenej priemernej zmeny týždenných RFBM v porovnaní s hodnotou pri vstupe bol 3,1 v liečebnej skupine s metylnaltrexóniumbromidom 12 mg jedenkrát denne, 2,1 v liečebnej skupine s metylnaltrexóniumbromidom 12 mg každý druhý deň a 1,5 v liečebnej skupine s placebom počas 4-týždňového dvojito zaslepeného obdobia. Rozdiel 1,6 RFBM za týždeň medzi metylnaltrexóniumbromidom 12 mg jedenkrát denne a placebom je štatisticky významný ($p < 0,001$) a má význam aj pre klinickú prax.

Ďalší sekundárny koncový ukazovateľ hodnotil podiel pacientov s ≥ 3 RFBM za týždeň počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej fázy. Ten bol dosiahnutý u 59 % pacientov v skupine, ktorá dostávala metylnaltrexón 12 mg denne ($p < 0,001$ verzus placebo), u 61 % pacientov, ktorí ho dostávali každý druhý deň ($p < 0,001$ verzus placebo) a u 38 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Doplnková analýza hodnotila percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 3 úplné RFBM za týždeň a zvýšenie o ≥ 1 úplných RFBM za týždeň aspoň v 3 zo 4 týždňov liečby. Toto bolo dosiahnuté u 28,7 % pacientov v skupine s podávaním metylnaltrexónu 12 mg denne ($p < 0,001$ verzus placebo), u 14,9 % pacientov, ktorí ho dostávali každý druhý deň ($p = 0,012$ verzus placebo) a u 6,2 % pacientov liečených placebom.

Nebol získaný dôkaz o rozdieloch v účinnosti a bezpečnosti spôsobených pohlavím. Vplyv etnického pôvodu nemohol byť analyzovaný, pretože populácia bola predovšetkým belošká (90 %). Medián dennej dávky opioidov sa nijako významne neodlišoval od hodnôt východiskového stavu ani u pacientov užívajúcich metylnaltrexóniumbromid, ani u pacientov dostávajúcich placebo.

Nezistili sa klinicky významné zmeny v hodnotení bolesti v porovnaní so vstupnými hodnotami ani u pacientov užívajúcich metylnaltrexóniumbromid, ani u pacientov dostávajúcich placebo.

V klinických skúšaníach sa pri liečbe opioidmi vyvolanej zápchy nehodnotilo používanie metylnaltrexóniumbromidu dlhšie ako 48 týždňov.

Opioidmi indukovaná zápcha u dospelých pacientov s pokročilou fázou ochorenia

Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu pri liečbe opiatmi indukovanej zápchy u pacientov užívajúcich paliatívnu liečbu bola preukázaná v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. V týchto štúdiách bol medián veku 68 rokov (rozsah 21-100); 51 % bolo žien. V oboch štúdiách mali pacienti pokročilé ochorenie v terminálnom štádiu a limitovanú očakávanú dĺžku života, pričom väčšina mala primárnu diagnózu neliečiteľnej rakoviny; ostatné primárne diagnózy zahŕňali terminálnu CHOCHP/emfyzém, kardiovaskulárne ochorenie/zlyhanie srdca, Alzheimerovu chorobu/demenciu, HIV/AIDS alebo iné pokročilé ochorenie. Pred skríningom mali pacienti opiatmi indukovanú zápchu definovanú buď ako <3 stolice v predošlom týždni alebo žiadnu stolicu >2 dni.

Štúdia 301 porovnávala jednotlivé, dvojito zaslepené, podkožné podávanie metylnaltrexóniumbromidu v dávke 0,15 mg/kg alebo 0,3 mg/kg v porovnaní s placebom. Dvojito zaslepené podanie bolo nasledované otvorenou 4-týždňovou fázou, v ktorej sa metylnaltrexóniumbromid mohol používať podľa potreby, nie však viac ako 1 dávka počas 24 hodín. Počas oboch fáz štúdie pacienti naďalej pravidelne užívali zvyčajné laxatíva. Celkovo bolo 154 pacientov (metylnaltrexóniumbromid 0,15 mg/kg, $n = 47$,

metylnaltrexóniumbromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52) liečených v dvojito zaslepenej fáze štúdie. Primárnym cieľom bol podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po dvojito zaslepenom podaní skúšaného lieku. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom mali signifikantne vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po dvojito zaslepenom podaní dávky (62 % pre 0,15 mg/kg a 58 % pre 0,3 mg/kg) než pacienti liečení placebom (14 %); $p < 0,0001$ pri každom podaní v porovnaní s placebom.

Štúdia 302 porovnávala dvojito zaslepené, podkožné dávky metylnaltrexóniumbromidu podávané každý druhý deň po dobu dvoch týždňov v porovnaní s placebom. Počas prvého týždňa (deň 1, 3, 5, 7) pacienti dostávali buď 0,15 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu alebo placebo. V prípade, že pacient zaznamenal 2 alebo menej defekácií bez záchranných laxatív do 8. dňa, druhý týždeň sa mohla pacientova dávka zvýšiť na 0,30 mg/kg. Kedykoľvek sa mohla pacientova dávka znížiť na základe tolerancie. Boli analyzované údaje od 133 (62 metylnaltrexóniumbromid, 71 placebo) pacientov. Primárne ciele boli dva: podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po prvom podaní skúšaného lieku a podiel pacientov s defekáciou bez záchranných laxatív v rámci 4 hodín po aspoň 2 z prvých 4 podaní skúšaného lieku. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom zaznamenali vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po prvom podaní (48 %) než placebom liečení pacienti (16 %); $p < 0,0001$. Pacienti liečení metylnaltrexóniumbromidom zaznamenali taktiež vyššiu frekvenciu defekácie v rámci 4 hodín po aspoň 2 z prvých 4 podaní (52 %) než pacienti liečení placebom (9 %); $p < 0,0001$. Konzistencia stolice nebola významne zlepšená u pacientov, ktorí mali mäkkú stolicu pri vstupe do štúdie.

V oboch štúdiách sa nezaznamenalo nič, čo by nasvedčovalo rozdielnym vplyvom veku alebo pohlavia na bezpečnosť alebo účinnosť. Vplyv rasy nemohol byť analyzovaný, pretože populácia v štúdií bola prevažne európska (88 %).

Pretrvávajúci účinok bolo preukázané v štúdií 302, v ktorej bol defekačný účinok rovnaký od 1. dávky až po 7. dávku po dobu 2 týždňov dvojito zaslepenej časti.

Účinnosť a bezpečnosť metylnaltrexóniumbromidu bola tiež preukázaná v otvorenej fáze liečby podanej od 2. dňa až po 4. týždeň v štúdií 301 a v dvoch otvorených nadstavbových štúdiách (301EXT a 302EXT), v ktorých metylnaltrexóniumbromid bol podávaný podľa potreby po dobu až 4 mesiacov (iba 8 pacientov až po tento bod). Celkovo zo 136, 21 a 82 pacientov dostalo aspoň jednu otvorenú dávku v štúdiách 301, 301EXT a 302EXT v uvedenom poradí. Relistor sa podával každých 3,2 dní (medián dávkovacieho intervalu s rozsahom 1-39 dní).

Miera defekačného účinku u pacientov pokračujúcich v liečbe ostala počas nadstavbovej štúdie rovnaká.

V týchto štúdiách nebol preukázaný žiadny signifikantný vzťah medzi východiskovou dávkou opiátov a defekačným účinkom u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom. Navyše, medián dennej dávky opiátov sa významne nelíšil od východiskovej, či už u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom alebo pacientov liečených placebom. Taktiež neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v intenzite bolesti oproti východiskovej u pacientov liečených metylnaltrexóniumbromidom alebo placebom.

Účinky na repolarizáciu srdca

V dvojito zaslepenej, randomizovanej EKG štúdií s paralelnými skupinami s jednou podkožnou dávkou metylnaltrexóniumbromidu (0,15, 0,30 a 0,50 mg/kg) u 207 zdravých dobrovoľníkov nebol zaznamenaný žiadny náznak predĺženia QT/QTc ani žiadny dôkaz účinku na sekundárne parametre EKG či morfológiu krivky v porovnaní s placebom a pozitívnou kontrolou (perorálne podaný moxifloxacin v dávke 400 mg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Metylnaltrexóniumbromid sa absorbuje rýchlo, maximálne koncentrácie ($C_{\max}$) sa dosiahnu približne pol hodiny po podkožnom podaní. $C_{\max}$ a plocha pod krivkou plazmatických koncentrácií (AUC) vzrástli

s nárastom dávky od 0,15 mg/kg na 0,5 mg/kg proporčne k dávke. Celková biologická dostupnosť 0,30 mg/kg podkožnej dávky oproti 0,30 mg/kg intravenózne dávke je 82 %.

Distribúcia

Metylnaltrexóniumbromid je stredne distribuovaný v tkanivách. Distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je približne 1,1 l/kg. Ako bolo stanovené rovnovážnou dialýzou, metylnaltrexóniumbromid sa viaže na ľudské plazmatické proteíny iba minimálne (11,0 % až 15,3 %).

Biotransformácia

Metylnaltrexóniumbromid je u ľudí do istej miery metabolizovaný, čomu nasvedčuje množstvo metabolitov metylnaltrexóniumbromidu izolovaných z exkrementov. Primárnou metabolickou dráhou sa zdá byť premena na izoméry metyl-6-naltrexolu a metylnaltrexonsulfátu. Každý z izomérov metyl-6-naltrexolu má o niečo menej antagonistickej aktivity ako materská zlúčenina a nízku expozíciu v plazme, približne 8 % zo všetkých metabolitov. Metylnaltrexonsulfát je inaktívny metabolit a je prítomný v plazme na úrovni približne 25 % zo všetkých metabolitov. N-demetylácia metylnaltrexóniumbromidu na naltrexon nie je významná, pričom zodpovedá za 0,06 % podanej dávky.

Eliminácia

Metylnaltrexóniumbromid sa primárne eliminuje ako nezmenená aktívna látka. Približne polovica dávky sa vylúči močom a o niečo menej stolicou. Konečný dispozičný polčas ($t_{1/2}$) je približne 8 hodín.

Špecifické populácie

Porucha funkcie pečene

Vplyv mierneho a stredne ťažkej poruchy funkcie pečene na systémovú expozíciu metylnaltrexóniumbromidom sa sledoval u 8 subjektov s Child-Pugh triedou A a B v porovnaní so zdravými subjektami. Výsledky nepreukázali žiaden významný účinok poškodenia funkcie pečene na AUC alebo C_{max} metylnaltrexóniumbromidu. Účinok ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku metylnaltrexóniumbromidu sa nesledoval.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií dobrovoľníkov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, ktorí dostali samostatnú dávku 0,30 mg/kg metylnaltrexóniumbromidu, mala porucha funkcie obličiek výrazný vplyv na vylučovanie metylnaltrexóniumbromidu obličkami. Renálny klírens metylnaltrexóniumbromidu sa znížil so zvyšujúcou závažnosťou poruchy funkcie obličiek. Ťažká porucha funkcie obličiek znížila klírens metylnaltrexóniumbromidu 8- až 9-násobne. Toto však malo za následok iba 2-násobné zvýšenie celkovej expozície metylnaltrexóniumbromidom (AUC). C_{max} sa významne nezmenilo. Nevykonali sa žiadne štúdie u pacientov s terminálnou poruchou obličiek na dialýze.

Pediatrická populácia

Nevykonali sa žiadne štúdie u pediatrickej populácie (pozri časť 4.2).

Staršia populácia

V štúdií porovnávajúcej farmakokinetické profily samostatnej dávky a viacerých intravenózných dávok metylnaltrexóniumbromidu v dávke 24 mg medzi zdravými mladými (18 až 45 rokov, $n = 10$) a staršími (65 a viac rokov, $n = 10$) subjektami sa vplyv veku na expozíciu metylnaltrexóniumbromidom ukázal byť nepatrný. Priemerné rovnovážne C_{max} a AUC boli u starších 545 ng/ml a 412 ng•h/ml, čo bolo približne o 8,1 %, respektíve 20 % viac ako u mladších subjektov. Preto sa neodporúča žiadna úprava dávkovania na základe veku.

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne významné rozdiely medzi pohlavím.

Hmotnosť

Integrovaná analýza farmakokinetických údajov od zdravých subjektov naznačila, že dávkou v mg/kg upravená expozícia metylnaltrexóniumbromidom sa zvyšovala s rastúcou hmotnosťou. Priemerná expozícia metylnaltrexóniumbromidom 0,15 mg/kg pri rozsahu hmotnosti 38 až 114 kg bola 179 (rozsah = 139-240) ng•h/ml. Takáto expozícia pre dávku 0,15 mg/kg sa dá dosiahnuť upravením dávky na základe hmotnosti s 8 mg dávkou na hmotnosť 38 až menej ako 62 kg a 12 mg dávkou na hmotnosť 62 až 114 kg, pričom je dosiahnutá priemerná expozícia 187 (rozsah = 148-220) ng•h/ml. Navyše, analýza ukázala, že 8 mg dávka na hmotnosť 38 až menej ako 62 kg a 12 mg dávka na hmotnosť 62 až 114 kg zodpovedajú priemerným dávkam 0,16 (rozsah = 0,21-0,13) mg/kg, respektíve 0,16 (rozsah = 0,19 – 0,11) mg/kg na základe hmotnostnej distribúcie pacientov zúčastnených v štúdiách 301 a 302.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Kardiálne účinky boli pozorované v niektorých predklinických štúdiách u psov (predĺženie akčného potenciálu v Purkinových vláknach alebo predĺženie QTc intervalu). Mechanizmus tohto účinku nie je známy; avšak ľudský kardiálny draslíkový iónový kanál (hERG) sa pravdepodobne nezúčastňuje.

Podkožné injekcie Relistoru v dávke 150 mg/kg/deň znížili plodnosť u potkanov. Dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobná expozícia [AUC] u ľudí s podkožnou dávkou 0,3 mg/kg) nemali vplyv na fertilitu alebo všeobecné reprodukčné správanie.

Neexistuje dôkaz teratogenity u potkanov a králikov. Subkutánne injekcie Relistoru v dávke 150/100 mg/kg/deň u potkanov mali za následok zníženú hmotnosť mláďat; dávky do 25 mg/kg/deň (18-násobná expozícia [AUC] u ľudí s podkožnou dávkou 0,3 mg/kg) nemali žiaden vplyv na pôrodné kontrakcie, pôrod alebo prežívanie a rast potomkov.

Metylnaltrexóniumbromid sa vylučuje mliekom dojčiacich potkanov.

Štúdie sa vykonali na mladých potkanoch a psoch. Po intravenóznom injekčnom podávaní metylnaltrexóniumbromidu sa zistilo, že mladé potkany reagujú na toxicitu spojenú s metylnaltrexónom citlivejšie než dospelé potkany. U mladých potkanov, ktorým sa po dobu 13 týždňov podával metylnaltrexóniumbromid intravenózne sa nežiaduce klinické príznaky (výskyt kŕčov a sťažené dýchanie) objavili pri dávkach (≥ 3 mg/kg/deň) a expozíciách (5,4-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg), ktoré boli nižšie ako tie, ktoré spôsobili obdobnú toxicitu u dospelých potkanov (20 mg/kg/deň). Žiadne nežiaduce účinky sa neobjavili u mladých potkanov pri dávke 1 mg/kg/deň ani u dospelých potkanov pri dávke 5 mg/kg/deň (1,6-násobná, respektíve 7,8-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg).

Po 13-týždňovom intravenóznom injekčnom podávaní metylnaltrexóniumbromidu sa podobná toxicita spojená s metylnaltrexónom pozorovala ako u mladých, tak aj u dospelých psov. U dospelých a mladých psov, ktorým bol podávaný metylnaltrexóniumbromid v dávke 20 mg/kg/deň sa pozorovali klinické príznaky indikujúce toxicitu CNS a predĺženie QTc intervalu. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce účinky u mladých alebo dospelých psov pri dávke 5 mg/kg/deň (44-násobná expozícia {AUC} u dospelých ľudí s podkožnou dávkou 0,15 mg/kg).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
edetát vápenato-disodný
hydrochlorid kyseliny aminooctovej
voda na injekciu
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implementáciu

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,6 ml injekčného roztoku.

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, plastovým piestom a polypropylénovým pevným krytom ihly.

Veľkosti balenia obsahujúce 4, 7, 8 a 10 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. júla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. mája 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Kosztowska 21,
41-409 Mysłówice,
Poľsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT NA VONKAJŠEJ ŠKATULI (1 INJEKČNÁ LIEKOVKA)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 12 mg/0,6 ml injekčný roztok

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

1 injekčná liekovka obsahujúca 0,6 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT NA VONKAJŠEJ ŠKATULI (2 INJEKČNÉ LIEKOVKY)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 12 mg/0,6 ml injekčný roztok

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

2 injekčné liekovky obsahujúce 0,6 ml; 2 sterilné 1 ml injekčné striekačky so zasúvateľnou injekčnou ihlou a 4 alkoholové tampóny

2 injekčné liekovky obsahujúce 0,6 ml; 2 sterilné 1 ml injekčné striekačky s bezpečnostnou injekčnou ihlou a 4 alkoholové tampóny

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/002 zasúvateľná injekčná ihla

EU/1/08/463/012 bezpečnostná injekčná ihla

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**TEXT NA VONKAJŠEJ ŠKATULI (7 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK)****1. NÁZOV LIEKU**

Relistor 12 mg/0,6 ml injekčný roztok

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

7 injekčných liekoviek obsahujúcich 0,6 ml; 7 sterilných 1 ml injekčných striekačiek so zasúvateľnou injekčnou ihlou a 14 alkoholových tampónov

7 injekčných liekoviek obsahujúcich 0,6 ml; 7 sterilných 1 ml injekčných striekačiek s bezpečnostnou injekčnou ihlou a 14 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/003 zasúvateľná injekčná ihla

EU/1/08/463/013 bezpečnostná injekčná ihla

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT NA ŠKATULI (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 8 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,4 ml injekčná liekovka obsahuje 8 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 8 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT NA ŠKATULI (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 8 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,4 ml injekčná liekovka obsahuje 8 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

7 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 8 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT NA ŠKATULI (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 8 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,4 ml injekčná liekovka obsahuje 8 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

7 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 8 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**TEXT NA ŠKATULI (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)****1. NÁZOV LIEKU**

Relistor 8 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,4 ml injekčná liekovka obsahuje 8 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

10 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 8 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**TEXT NA ŠKATULI (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)****1. NÁZOV LIEKU**

Relistor 12 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 12 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**TEXT NA ŠKATULI (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)****1. NÁZOV LIEKU**

Relistor 12 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

7 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 12 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**TEXT NA ŠKATULI (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)****1. NÁZOV LIEKU**

Relistor 12 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

8 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 12 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT NA ŠKATULI (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 12 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. LIEČIVO

Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

10 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/463/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

4. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RELISTOR 12 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

TEXT NA OBALE ZÁSOBNÍKA (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 12 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bausch Health Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Subkutánne použitie (s.c.)

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

0,6 ml roztoku (12 mg metylnaltrexóniumbromidu)

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Relistor 8 mg injekcia

Metylnaltrexóniumbromid
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

TEXT NA OBALE ZÁSOBNÍKA (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 8 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Metylnaltrexóniumbromid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bausch Health Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Subkutánne použitie (s.c.)

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

0,4 ml roztoku (8 mg metylnaltrexóniumbromidu)

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Relistor 12 mg injekcia

Metylnaltrexóniumbromid
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

TEXT NA OBALE VNÚTORNEJ ŠKATULE (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Relistor 12 mg/0,6 ml injekčný roztok

Metynaltrexóniumbromid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bausch Health Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom škatuli na ochranu pred svetlom.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Relistor 12 mg/0,6 ml injekčný roztok

Metylnaltrexóniumbromid
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

0,6 ml roztoku (12 mg metylnaltrexóniumbromidu)

6. INÉ

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom škatuli na ochranu pred svetlom.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Relistor 12 mg/0,6 ml injekčný roztok

metylnaltrexóniumbromid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, , obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Relistor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Relistor
3. Ako používať Relistor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Relistor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Relistor a na čo sa používa

Relistor obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva metylnaltrexóniumbromid a ktoré účinkuje tak, že blokuje vedľajšie účinky opioidov, liekov na liečbu bolesti, na tráviaci trakt.

Lieči zápchu spôsobenú liekmi na strednú až silnú bolesť, ktoré sa nazývajú opioidy (napr. morfium, kodeín). Používa sa u pacientov, keď iné lieky na zápchu, nazývané laxatíva, nemajú dostatočný účinok. Opioidy predpisuje váš lekár. Keď začnete užívať tento liek, váš lekár vám povie, či máte prestať užívať vaše zvyčajné laxatíva alebo v ich užívaní pokračovať.

Tento liek je určený pre dospelých (vo veku 18 a viac rokov).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Relistor

Nepoužívajte Relistor

- Keď ste alergický (precitlivený) na metylnaltrexóniumbromid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Keď vy alebo váš lekár viete, že máte alebo ste mali v minulosti upchané črevá alebo že vaše črevá sú v stave, v ktorom je nevyhnutný okamžitý chirurgický zákrok (musí diagnostikovať váš lekár).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Relistor, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Ak máte závažné žalúdočné príznaky, ktoré neprestávajú alebo sa zhoršujú, okamžite kontaktujte svojho lekára, pretože by mohli byť príznakmi tvoriacej sa diery v črevnej stene (črevnej perforácie). Pozri časť 4.
- Keď máte Crohnovu chorobu alebo žalúdočné vredy.
- Keď máte pocit nevoľnosti, triašku, potíte sa, vraciate, máte bolesti brucha a / alebo rýchly tlkot srdca krátko po užití Relistoru, porozprávajte sa so svojim lekárom.
- Keď máte ťažké ochorenie pečene alebo obličiek.

- Keď dostanete silnú alebo pretrvávajúcu hnačku (častá vodnatá stolica), prerušte liečbu a okamžite kontaktujte svojho lekára.
- Keďže stolica sa môže objaviť do 30 minút po injekcii lieku, je potrebné byť v blízkosti toalety a v prípade potreby mať po ruke pomoc.
- Prosím, porozprávajte sa s vaším lekárom, ak budete cítiť bolesť žalúdka s pretrvávajúcou nevoľnosťou alebo neočakávané alebo zhoršené vracanie.
- Porozprávajte sa s lekárom aj vtedy, keď máte kolostómiu, hadičku zavedenú do brušnej dutiny (peritoneálny katéter) alebo trpíte chorobou nazývanou divertikulóza alebo zaklinenie stolice, keďže tento liek sa má za týchto okolností užívať s opatrnosťou.
- Ak dostávate podpornú liečbu na pokročilé štádium ochorenia, budete tento liek užívať iba obmedzenú dobu, ktorá bude zvyčajne kratšia ako 4 mesiace.
- Preto sa tento liek nemá používať na liečbu pacientov so zápchou, ktorá nesúvisí s užívaním opiátov. Ak ste trpeli zápchou predtým, ako ste museli užívať opiáty (proti bolesti), porozprávajte sa so svojím lekárom.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože potenciálne riziká a prínosy nie sú známe.

Iné lieky a Relistor

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Váš lekár vám môže dovoliť užívať iné lieky vrátane liekov na zápchu.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky metylnaltrexóniumbromidu u tehotných žien nie sú známe. Váš lekár rozhodne či môžete užívať Relistor.

Keďže nie je známe, či sa metylnaltrexóniumbromid vylučuje do materského mlieka, ženy užívajúce tento liek nesmú dojčiť.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Častým vedľajším účinkom tohto lieku sú závraty. Tie môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Relistoru

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku (tzn. je v podstate „bez sodíka“).

3. Ako používať Relistor

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre pacientov s dlhodobou bolesťou (okrem pacientov dostávajúcich podpornú liečbu na pokročilé štádium ochorenia) je 12 mg metylnaltrexóniumbromidu (0,6 ml roztoku) podávaného ako injekcia pod kožu (subkutánne použitie) podľa potreby, ale aspoň 4-krát týždenne až raz denne (7-krát týždenne).

Odporúčaná dávka pre pacientov dostávajúcich podpornú liečbu na pokročilé štádium ochorenia je 8 mg metylnaltrexóniumbromidu (0,4 ml roztoku) pre pacientov s hmotnosťou 38-61 kg alebo 12 mg (0,6 ml roztoku) pre pacientov s hmotnosťou 62-114 kg. Dávka sa podáva každých 48 hodín (každé dva dni) ako injekcia pod kožu.

Váš lekár vám určí vašu dávku.

Tento liek sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou-s.c.) buď do (1) vašich stehien, (2) vášho brucha (žalúdka) alebo (3) vášho ramena (ak si injekciu nepodávate sami). (Pozri POKYNY NA PRÍPRAVU A PODANIE INJEKCIE RELISTORU na konci tejto písomnej informácie pre používateľa)

Môžete mať stolicu do niekoľkých minút až hodín po injekcii; preto sa odporúča mať nablízku toaletu alebo posteľovú misu.

Ak použijete viac Relistoru, ako máte

Ak ste použili viac tohto lieku, ako máte (či už injekčne pri jedinom podaní alebo podaním viacerých injekcií počas 24 hodín), môžete pri vstávaní pociťovať závraty, a preto to okamžite povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajšiu škatuľu lieku aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Relistor

Ak zabudnete dávku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi čo najskôr. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Relistor

Ak chcete prestať používať tento liek, mali by ste to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov používajúcich Relistor boli hlásené prípady vzniku diery v črevnej stene (gastrointestinálna perforácia). Z dostupných údajov nie je známe, ako často sa to stáva. Ak začnete pociťovať bolesť brucha, ktorá je buď závažná alebo neprestáva, prestaňte užívať tento liek a ihneď telefonicky informujte svojho lekára.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú veľmi časté a môžu sa prejaviť u viac ako 1 osoby z 10. Ak sa u Vás niektorý z týchto vedľajších účinkov vyskytne a je buď závažný alebo neprestáva, mali by ste kontaktovať Vášho lekára:

- Bolesť brucha
- Nevoľnosť
- Hnačka (častá vodnatá stolica)
- Flatulencia (plynatosť)

Iné časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť až u 1 osoby zo 10 sú:

- Závraty
- Mierne príznaky ako pri prerušení liečby opiátmi (niektorý z uvedených príznakov: pocit chladu, triaška, výtok z nosa, potenie, postavené chlpy, návaly tepla, rýchly búšenie srdca)
- Reakcia v mieste podania injekcie (napr. pichanie, pálenie, bolesť, začervenanie, edém)
- Vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Relistor

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke, po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Tento liek používajte iba vtedy, keď je roztok číry, bezfarebný až bledožltý a neobsahuje nijaké vločky alebo čiastočky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Relistor obsahuje

- Liečivo je metylnaltrexóniumbromid. Každá 0,6 ml injekčná liekovka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu. Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg metylnaltrexóniumbromidu.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá Relistor a obsah balenia

Relistor je injekčný roztok. Je číry, bezfarebný až bledožltý a neobsahuje nijaké vločky alebo čiastočky.

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,6 ml roztoku.

Dostupné sú nasledovné balenia:

- Samostatná injekčná liekovka
- Balenie obsahujúce 2 injekčné liekovky, 2 injekčné striekačky so zasúvateľnou injekčnou ihlou a 4 alkoholové tampóny (t.j. 2 vnútorné škatule).
- Balenie obsahujúce 7 injekčných liekoviek, 7 injekčných striekačiek so zasúvateľnou injekčnou ihlou a 14 alkoholových tampónov (t.j. 7 vnútorných škatúl).
- Balenie obsahujúce 2 injekčné liekovky, 2 injekčné striekačky s bezpečnostnou injekčnou ihlou a 4 alkoholové tampóny (t.j. 2 vnútorné škatule).
- Balenie obsahujúce 7 injekčných liekoviek, 7 injekčných striekačiek s bezpečnostnou injekčnou ihlou a 14 alkoholových tampónov (t.j. 7 vnútorných škatúl).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

KONTROLNÝ ZOZNAM PACIENTA

Táto časť obsahuje dôležité otázky, na ktoré musíte odpovedať predtým, ako začnete užívať Relistor a počas liečby Relistorom.

Ak odpoviete NIE na ktorúkoľvek z nasledujúcich otázok počas liečby týmto liekom, kontaktujte, prosím, Vášho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

1. Užívate opiáty (napríklad morfin alebo kodeín) počas Vášho ochorenia?
2. Uplynulo už 48 alebo viac hodín odkedy ste mali naposledy stolicu?
3. Poznáte spôsob samoaplikácie injekcie alebo ste sa o ňom rozprávali s Vaším lekárom (alebo so zdravotnou sestrou alebo lekárnikom)?
4. Ste dostatočne pohyblivý, aby ste sa sami dostali na toaletu alebo sa o Vás stará ošetrovateľ, ktorý Vám s tým pomôže?
5. Máte telefonický kontakt na Vašu zdravotnú sestru alebo na zdravotné stredisko?

POKYNY NA PRÍPRAVU A PODANIE INJEKCIE RELISTORU

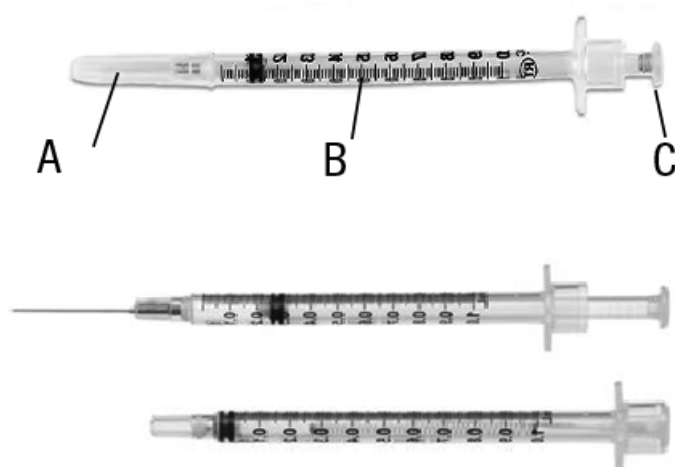
Základné informácie

K dispozícii sú tieto typy balení:

- balenie bez injekčnej striekačky – nie je vybavené injekčnou striekačkou a alkoholovými tampónmi, tie je potrebné zaobstaráť samostatne
- balenie obsahujúce injekčnú striekačku so zasúvateľnou injekčnou ihlou a alkoholové tampóny
- balenie obsahujúce injekčnú striekačku s bezpečnostnou injekčnou ihlou a alkoholové tampóny

Injekčné striekačky so zasúvateľnou injekčnou ihlou alebo bezpečnostnou injekčnou ihlou sú vybavené bezpečnostným mechanizmom a sú navrhnuté tak, aby vás chránili pred poranením injekčnou ihlou po použití.

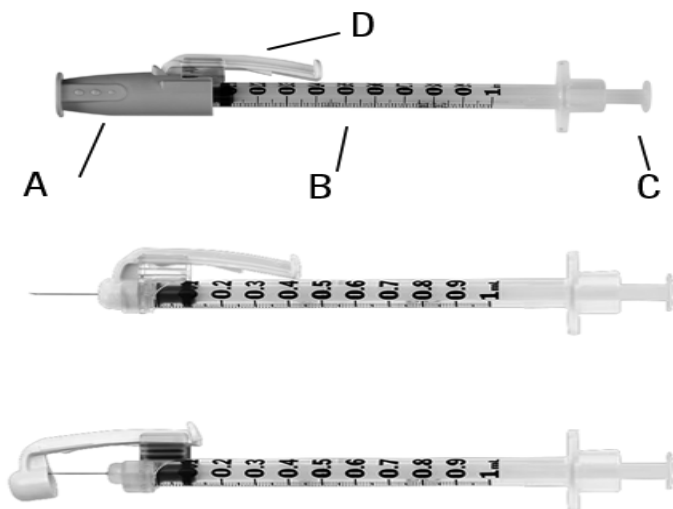
1. Injekčná striekačka so zasúvateľnou injekčnou ihlou



A - kryt ihly, B - valec, C - piest

V prípade injekčnej striekačky so zasúvateľnou injekčnou ihlou sa bezpečnostný mechanizmus aktivuje automaticky po zatlačení piestu úplne nadol, kým nie je injekčná striekačka prázdna. Ihla sa automaticky vytiahne z kože a uzavrie sa. Zvuk cvaknutia potvrdí, že injekcia bola vykonaná správne.

2. Injekčná striekačka s bezpečnostnou injekčnou ihlou



A - kryt ihly, B - valec, C - piest, D - bezpečnostné rameno

V prípade injekčnej striekačky s bezpečnostnou injekčnou ihlou po vytiahnutí ihly z kože treba bezpečnostný mechanizmus aktivovať manuálne zatlačením bezpečnostného ramena úplne dopredu. Bezpečnostné rameno je zablokované a úplne vysunuté, keď počujete zvuk kliknutia.

Návod na použitie/Pokyny

Nasledujúce pokyny vysvetľujú ako podať Relistor. Prosím, prečítajte si tieto pokyny pozorne a krok za krokom ich nasledujte. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik Vás poučí o spôsobe samoaplikácie. Nepokúšajte sa podať si injekciu, pokiaľ si nie ste istý, že úplne rozumiete tomu, ako si ju máte podať. Táto injekcia sa nemá miešať s akýmkoľvek iným liekom v rovnakej injekčnej striekačke.

Vždy skontrolujte injekčnú liekovku, aby ste sa uistili, že máte správny liek, skontrolujte dátum expirácie, aby ste sa uistili, že nie je po dátume expirácie.

Ak dostanete iba injekčnú liekovku, váš lekár sa musí uistiť, že ste vybavení vhodnou injekčnou striekačkou vrátane ihly a alkoholových tampónov. V tomto prípade - hoci sa majú dodržiavať aj zásady uvedené v nasledujúcich pokynoch - vám lekár poskytne samostatné, podrobné pokyny.

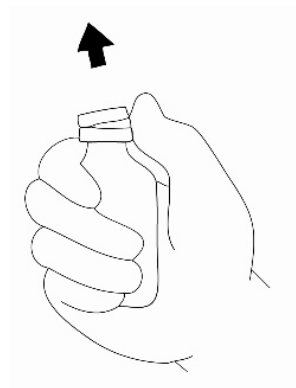
Nasledujúce Kroky sú preto určené hlavne na používanie balení obsahujúcich injekčné liekovky a injekčné striekačky buď s výsuvnou injekčnou ihlou, alebo injekčné striekačky s bezpečnostnou injekčnou ihlou.

Krok 1: Príprava injekcie

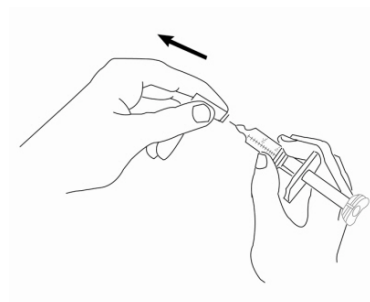
1. Vyberte si rovnú, čistú a dobre osvetlenú pracovnú plochu, na ktorú si môžete vyložiť obsah balenia Relistoru. Ubezpečte sa, že ste si vyhradili dostatok času na prípravu injekcie.
2. Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
3. Zhromaždite si veci potrebné pre injekciu. Tie zahŕňajú injekčnú liekovku Relistoru, 1 ml injekčnú striekačku, 2 alkoholové tampóny a vatový tampón alebo gázu.
4. Ubezpečte sa, že je roztok v injekčnej liekovke číry, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných vločiek alebo čiastočiek. Pokiaľ taký nie je, roztok nepoužívajte. Pre ďalšiu pomoc kontaktujte Vášho lekárnika, zdravotnú sestru alebo lekára.

Krok 2: Príprava injekčnej striekačky

1. Odstráňte z injekčnej liekovky ochranné plastové viečko.



2. Očistite gumovú zátku injekčnej liekovky alkoholovým tampónom a položte ju na rovnú pracovnú plochu. Dávajte pozor, aby ste sa gumovej zátky znova nedotkli.
3. Vezmite z Vašej pracovnej plochy injekčnú striekačku. V jednej ruke držte valec injekčnej striekačky a rovným ťahom odstráňte z ihly ochranný kryt. Položte ochranný kryt ihly na pracovnú plochu. NEDOTÝKAJTE sa ihly a zabráňte jej kontaktu s akoukoľvek inou plochou.



Ak používate striekačku s bezpečnostnou ihlou: v prípade potreby otočte bezpečnostné rameno, aby bola viditeľná stupnica.

4. V injekčnej striekačke budete potrebovať vzduch v množstve, ktoré sa rovná dávke. Na tento účel opatrne potiahnite piest injekčnej striekačky na správnu úroveň až po značku 0,4 ml pre 8 mg alebo 0,6 ml pre 12 mg, alebo podľa odporúčania v závislosti od dávky predpísanej lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.
5. Vsuňte ihlu priamo do stredu zátky injekčnej liekovky. Nevsúvajte ju pod uhlom, keďže sa môže ohnúť alebo zlomiť. Injekčnú liekovku držte druhou rukou na pracovnej ploche, aby ste zabránili jej sklznutiu. Keď bude ihla prechádzať cez zátku, pocítite jemný odpor. Sledujte hrot ihly vo vnútri injekčnej liekovky.

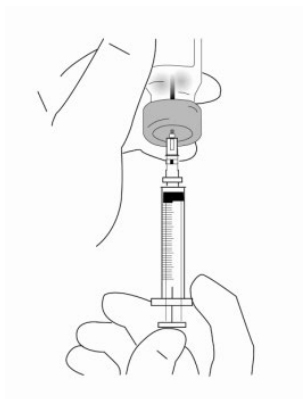


6. Jemne zatlačte piest injekčnej striekačky nadol, aby ste dostali vzduch von zo striekačky. Týmto vytlačíte vzduch zo striekačky do injekčnej liekovky.

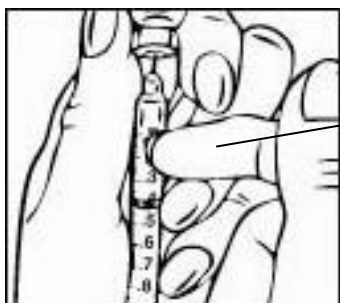


Ak používate priloženú injekčnú striekačku so zasúvateľnou injekčnou ihlou: NEZATLAČTE PIEST ÚPLNE NADOL. Ak pocítite odpor, prestaňte piest tlačiť nadol. Ak zatlačíte piest úplne nadol, budete počuť zvuk „kliknutia“. Bude to znamenať, že bezpečnostný mechanizmus sa aktivoval a ihla sa vtiahne do injekčnej striekačky. Ak sa to stane, znehodnotíte liek a začnete znova s použitím inej injekčnej liekovky a injekčnej striekačky.

7. S ihlou stále zapichnutou v injekčnej liekovke, otočte injekčnú liekovku hore dnom. Držte injekčnú striekačku na úrovni očí a ubezpečte sa, že je po celý čas hrot ihly v tekutine. Pomaly potiahnite piest injekčnej striekačky na značku 0,4 ml pre 8 mg alebo 0,6 ml pre 12 mg alebo podľa toho, akú dávku Vám predpísal Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik. Je možné, že aj po správnom naplnení injekčnej striekačky uvidíte v injekčnej liekovke tekutinu alebo bubliny. Je to normálne.

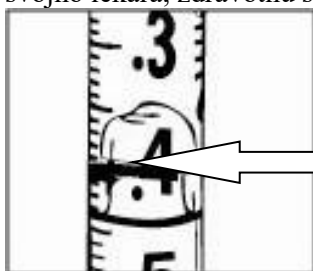


8. S ihlou stále vsunutou v injekčnej liekovke otočenej hore dnom, skontrolujte prítomnosť vzduchových bublín v injekčnej striekačke. Jemne poklepte injekčnú striekačku, aby sa všetky vzduchové bubliny dostali na vrch injekčnej striekačky; presvedčte sa, že stále pridriavate injekčnú liekovku a injekčnú striekačku. Pomaly stláčajte piest nahor až kým nebudú odstránené všetky vzduchové bubliny. Ak vstreknú roztok späť do injekčnej liekovky, pomaly stiahnite piest späť, aby ste doplnili do injekčnej striekačky správne množstvo roztoku. Kvôli bezpečnostnému tvaru injekčnej striekačky môže byť vzduchová bublina rezistentná voči odstráneniu. Nemusíte sa toho obávať, pretože to neovplyvní presnosť dávky a ani neohrozí Vaše zdravie.



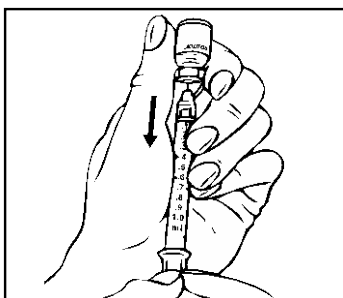
Poklepte injekčnú striekačku otočenú hore dnom a pomocou piesta vytlačte všetky vzduchové bubliny von.

9. Vždy sa ubezpečte, že máte v injekčnej striekačke správnu dávku. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.



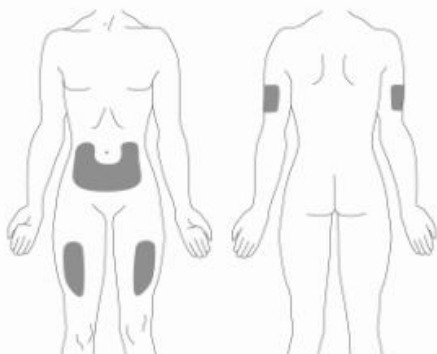
Uistite sa, že v striekačke máte dávku po správnu úroveň (napr. 0,4 ml, ak Vám bola predpísaná dávka 8 mg)

10. Vytiahnite z injekčnej liekovky injekčnú striekačku s ihlou. Nedotýkajte sa ihly a zamedzte jej dotyku s akoukoľvek inou plochou. Ako náhle je liek natiiahnutý do injekčnej striekačky, musí sa použiť do 24 hodín, lebo Relistor je citlivý na svetlo a nemusel by správne účinkovať ak sa v striekačke ponechá dlhšie ako 24 hodín.

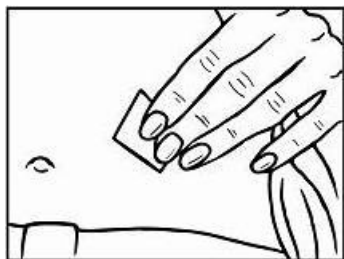


Krok 3: Výber a príprava miesta podania injekcie

1. Pre podanie injekcie Relistoru sú odporúčané tri oblasti tela: (1) stehná, (2) brucho a (3) ramená (len v prípade podania injekcie inou osobou).

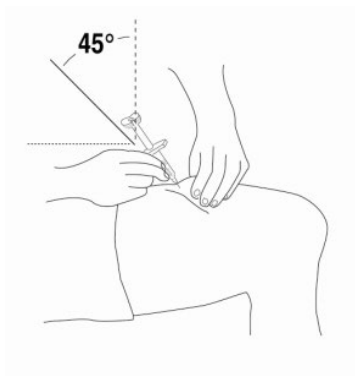


2. Odporúča sa zakaždým meniť miesto podania injekcie. Vyhnite sa opakovanému podaniu injekcie na to isté miesto. Nepodávajte do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo striami.
3. Na prípravu miesta na podanie injekciu Relistoru si utrite miesto vpichu alkoholovým tampónom. **PRED PODANÍM INJEKCIE SA UŽ TOHTO MIESTA NEDOTÝKAJTE.** Pred podaním injekciou nechajte toto miesto vyschnúť na vzduchu.



Krok 4: Podanie roztoku Relistoru

1. Držiac naplnenú injekčnú striekačku ihlou smerom nahor, znova skontrolujte neprítomnosť vzduchových bublín v injekčnej striekačke. Ak sú prítomné bubliny, jemne prstom poklepte injekčnú striekačku tak, aby sa bubliny dostali na vrch injekčnej striekačky. Pomaly stlačte piest a odstráňte tým bubliny z injekčnej striekačky.
2. Držte injekčnú striekačku v jednej ruke ako ceruzku. Druhou rukou jemne stisnite vyčistenú oblasť kože a pevne ju držte.
3. Rýchlym, krátkym pohybom vsuňte celú dĺžku ihly do kože pod malým uhlom (45 stupňov).



4. Keď je ihla vsunutá, pustite kožu a pomaly stlačte piest až nadoraz kým nie je injekčná striekačka prázdna a až kým sa striekačka nevyprázdni a nebudete počuť kliknutie.
5. Vytiahnite ihlu z kože:
 - Ak používate štandardnú injekčnú striekačku so **štandardnou** injekčnou ihlou: keď je striekačka prázdna, rýchlo vytiahnite ihlu z kože, pričom dávajte pozor, aby bola v rovnakom uhle, ako bola zavedená.
 - Ak používate injekčnú striekačku so **zasúvateľnou** injekčnou ihlou: keď počas podávania injekcie počujete cvaknutie, znamená to, že bol vstreknutý celý obsah. Ihla sa po vstreknutí lieku automaticky vytiahne z kože a uzavrie sa.
 - Ak používate injekčnú striekačku s bezpečnostnou injekčnou ihlou: keď je injekčná striekačka prázdna, rýchlo vytiahnite ihlu z kože, pričom dávajte pozor, aby zostala v rovnakom uhle, ako bola zavedená. Palcom alebo ukazovákom aktivujte bezpečnostný mechanizmus zatlačením bezpečnostného ramena úplne dopredu. Bezpečnostné rameno je zablokované a úplne vysunuté, keď počujete cvaknutie a hrot ihly je zakrytý.
6. V mieste podania injekcie sa môže objaviť malé krvácanie. Môžete vziať vatový tampón alebo gázu a pritlačiť miesto podania injekcie. Neotierajte miesto podania injekcie. V prípade potreby môžete prekryť miesto podania injekcie lepivou náplastou.



Krok 5: Likvidácia odpadového materiálu

Injekčná striekačka s krytom a ani injekčná striekačka s ihlou sa NIKDY nesmú používať opakovane. NIKDY znova nenasadzujete kryt na ihlu. Odložte ihlu a injekčnú striekačku do uzatvárateľného obalu odolného proti prepichnutiu podľa pokynov Vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Písomná informácia pre používateľa

Relistor 8 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke Relistor 12 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

metylnaltrexóniumbromid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, , obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Relistor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Relistor
3. Ako používať Relistor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Relistor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Relistor a na čo sa používa

Relistor obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva metylnaltrexóniumbromid a ktoré účinkuje tak, že blokuje vedľajšie účinky opioidov, liekov na liečbu bolesti, na tráviaci trakt.

Lieči zápchu spôsobenú liekmi na strednú až silnú bolesť, ktoré sa nazývajú opiody (napr. morfium, kodeín). Používa sa u pacientov, keď iné lieky na zápchu, nazývané laxatíva, nemajú dostatočný účinok. Opiody predpisuje váš lekár. Keď začnete užívať tento liek, váš lekár vám povie, či máte prestať užívať vaše zvyčajné laxatíva alebo v ich užívaní pokračovať.

Tento liek je určený pre dospelých (vo veku 18 a viac rokov).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Relistor

Nepoužívajte Relistor

- Keď ste alergický (precitlivý) na metylnaltrexóniumbromid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Keď vy alebo váš lekár viete, že máte alebo ste mali v minulosti upchané črevá alebo že vaše črevá sú v stave, v ktorom je nevyhnutný okamžitý chirurgický zákrok (musí diagnostikovať váš lekár).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Relistor, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Ak máte závažné žalúdočné príznaky, ktoré neprestávajú alebo sa zhoršujú, okamžite kontaktujte svojho lekára, pretože by mohli byť príznakmi tvoriacej sa diery v črevnej stene (črevnej perforácie). Pozri časť 4.
- Keď máte Crohnovu chorobu alebo žalúdočné vredy.

- Keď máte pocit nevoľnosti, triašku, potíte sa, vraciate, máte bolesti brucha a / alebo rýchly tlkot srdca krátko po užití Relistoru, porozprávajte sa so svojim lekárom.
- Keď máte ťažké ochorenie pečene alebo obličiek.
- Keď dostanete silnú alebo pretrvávajúcu hnačku (častá vodnatá stolica), prerušte liečbu a okamžite kontaktujte svojho lekára.
- Keďže stolica sa môže objaviť do 30 minút po injekcii lieku, je potrebné byť v blízkosti toalety a v prípade potreby mať po ruke pomoc.
- Prosím, porozprávajte sa s vaším lekárom, ak budete cítiť bolesť žalúdka s pretrvávajúcou nevoľnosťou alebo neočakávané alebo zhoršené vracanie.
- Porozprávajte sa s lekárom aj vtedy, keď máte kolostómiu, hadičku zavedenú do brušnej dutiny (peritoneálny katéter) alebo trpíte chorobou nazývanou divertikulóza alebo zaklinenie stolice, keďže tento liek sa má za týchto okolností užívať s opatrnosťou.
- Ak dostávate podpornú liečbu na pokročilé štádium ochorenia, budete tento liek užívať iba obmedzenú dobu, ktorá bude zvyčajne kratšia ako 4 mesiace.
- Preto sa tento liek nemá používať na liečbu pacientov so zápchou, ktorá nesúvisí s užívaním opiátov. Ak ste trpeli zápchou predtým, ako ste museli užívať opiáty (proti bolesti), porozprávajte sa so svojim lekárom.

Deti a dospievajúci

Nepodávajúce tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože potenciálne riziká a prínosy nie sú známe.

Iné lieky a Relistor

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Váš lekár vám môže dovoliť užívať iné lieky vrátane liekov na zápchu.

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky metylnaltrexóniumbromidu u tehotných žien nie sú známe. Váš lekár rozhodne či môžete užívať Relistor.

Keďže nie je známe, či sa metylnaltrexóniumbromid vylučuje do materského mlieka, ženy užívajúce tento liek nesmú dojčiť.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Častým vedľajším účinkom tohto lieku sú závraty. Tie môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Relistor

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku (tzn. je v podstate „bez sodíka“).

3. Ako používať Relistor

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre pacientov s dlhodobou bolesťou (okrem pacientov dostávajúcich podpornú liečbu na pokročilé štádium ochorenia) je 12 mg metylnaltrexóniumbromidu (0,6 ml roztoku) podávaného ako injekcia pod kožu (subkutánne použitie) podľa potreby, ale aspoň 4-krát týždenne až raz denne (7-krát týždenne).

8mg naplnená injekčná striekačka Relistor sa má použiť iba na liečbu tých pacientov, u ktorých je potrebné dávku znížiť z dôvodu iného zdravotného problému.

Odporúčaná dávka pre pacientov dostávajúcich podpornú liečbu na pokročilé štádium ochorenia je 8 mg metylnaltrexóniumbromidu (0,4 ml roztoku) pre pacientov s hmotnosťou 38-61 kg alebo 12 mg (0,6 ml roztoku) pre pacientov s hmotnosťou 62-114 kg. Dávka sa podáva každých 48 hodín (každé dva dni) ako injekcia pod kožu.

Váš lekár vám určí vašu dávku.

Ak vážite menej ako 38 kg alebo viac ako 114 kg, používajte injekčné liekovky Relistoru, pretože presné podanie správnej dávky týmito naplnenými injekčnými striekačkami nie je možné.

Tento liek sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou) buď do (1) vašich stehien, (2) vášho brucha (žalúdka) alebo (3) vášho ramena (ak si injekciu nepodávate sami). (Pozri POKYNY NA PRÍPRAVU A PODANIE INJEKCIE RELISTORU na konci tejto písomnej informácie pre používateľa)

Môžete mať stolicu do niekoľkých minút až hodín po injekcii; preto sa odporúča mať nablízku toaletu alebo posteľovú misu.

Ak použijete viac Relistoru, ako máte

Ak ste použili viac tohto lieku, ako máte (či už injekčne pri jedinom podaní alebo podaním viacerých injekcií počas 24 hodín), môžete pri vstávaní pociťovať závraty, a preto to okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajšiu škatuľu lieku aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Relistor

Ak zabudnete dávku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi čo najskôr. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Relistor

Ak chcete prestať používať Relistor, mali byste to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov používajúcich Relistor boli hlásené prípady vzniku diery v črevnej stene (gastrointestinálna perforácia). Z dostupných údajov nie je známe, ako často sa to stáva. Ak začnete pociťovať bolesť brucha, ktorá je buď závažná alebo neprestáva, prestaňte užívať tento liek a ihneď telefonicky informujte svojho lekára.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú veľmi časté a môžu sa prejaviť u viac ako 1 osoby z 10. Ak sa u Vás niektorý z týchto vedľajších účinkov vyskytne a je buď závažný alebo neprestáva, mali byste kontaktovať Vášho lekára

- Bolesť brucha
- Nevoľnosť
- Hnačka (častá vodnatá stolica)
- Flatulencia (plynatosť)

Iné časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť až u 1 osoby zo 100 sú:

- Závraty
- Mierne príznaky ako pri prerušení liečby opiátmi (niektorý z uvedených príznakov: pocit chladu, triaška, výtok z nosa, potenie, postavené chlpy, návaly tepla, rýchly búšenie srdca)

- Reakcia v mieste podania injekcie (napr. pichanie, pálenie, bolesť, začervenanie, edém)
- Vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Relistor

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku na škatuli, obale zásobníka a injekčnej striekačke, po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 30 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchováajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Tento liekpoužívajte iba vtedy, keď je roztok číry, bezfarebný až bledožltý a neobsahuje nijaké vločky alebo čiastočky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Relistor obsahuje

- Liečivo je metylnaltrexóniumbromid. Každá 0,4 ml injekčná striekačka obsahuje 8 mg metylnaltrexóniumbromidu. Každá 0,6 ml injekčná striekačka obsahuje 12 mg metylnaltrexóniumbromidu. Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg metylnaltrexóniumbromidu.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, edetát vápenato-disodný, hydrochlorid kyseliny aminooctovej, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá Relistor a obsah balenia

Relistor je injekčný roztok. Je číry, bezfarebný až bledožltý a neobsahuje nijaké vločky alebo čiastočky.

Dostupné sú nasledovné balenia:

Balenie obsahujúce 4, 7, 8 alebo 10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Kosztowska 21,

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

KONTROLNÝ ZOZNAM PACIENTA

Táto časť obsahuje dôležité otázky, na ktoré musíte odpovedať predtým, ako začnete užívať Relistor a počas liečby Relistorom.

Ak odpoviete NIE na ktorúkoľvek z nasledujúcich otázok počas liečby týmto liekom, kontaktujte, prosím, Vášho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik.

1. Užívate opiáty (napríklad morfin alebo kodeín) počas Vášho ochorenia?
2. Uplynulo už 48 alebo viac hodín odkedy ste mali naposledy stolicu?
3. Poznáte spôsob samoaplikácie injekcie alebo ste sa o ňom rozprávali s Vaším lekárom (alebo so zdravotnou sestrou alebo lekárnikom)?
4. Ste dostatočne pohyblivý, aby ste sa sami dostali na toaletu alebo sa o Vás stará ošetrovateľ, ktorý Vám s tým pomôže?
5. Máte telefonický kontakt na Vašu zdravotnú sestru alebo na zdravotné stredisko?

POKYNY NA PRÍPRAVU A PODANIE INJEKCIE RELISTORU

Táto časť je rozdelená na nasledujúce kapitoly:

Úvod

Krok 1: Príprava injekcie

Krok 2: Výber a príprava miesta podania injekcie

Krok 3: Podanie naplnenej injekčnej striekačky Relistoru

Krok 4: Likvidácia odpadového materiálu

Úvod

Nasledujúce pokyny vysvetľujú ako pripraviť a podať Relistor pomocou naplnenej injekčnej striekačky. Prečítajte si ich, prosím, a dodržiavajte ich krok za krokom. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik Vás poučia o spôsoboch samoaplikácie. Nepokúšajte sa podať si injekciu pokiaľ si nie ste istý, že úplne rozumiete tomu, ako ju pripraviť a podať.

Dôležité poznámky:

- **Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku Relistoru opakovaním, aj keď v injekčnej striekačke zostane liek.**
- **Po použití naplnenú injekčnú striekačku Relistoru bezpečným spôsobom zlikvidujte (Krok 4).**
- **Nenasadzujte kryt na použité ihly, aby ste sa nimi nepíchli.**

Pripravte si materiál potrebný na injekciu:

1. Naplnená injekčná striekačka Relistoru
2. Alkoholový tampón
3. Vatový tampón alebo gáza
4. Lepivá náplast

Krok 1: Príprava injekcie

1. Vyberte si rovnú, čistú a dobre osvetlenú pracovnú plochu, na ktorú si môžete vyložiť obsah balenia Relistoru. Ubezpečte sa, že ste si vyhradili dostatok času na prípravu injekcie.
2. Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.



3. Pozrite sa na naplnenú injekčnú striekačku. Ubezpečte sa, že dávka predpísaná Vaším lekárom zodpovedá dávke uvedenej na štítku naplnenej injekčnej striekačky.

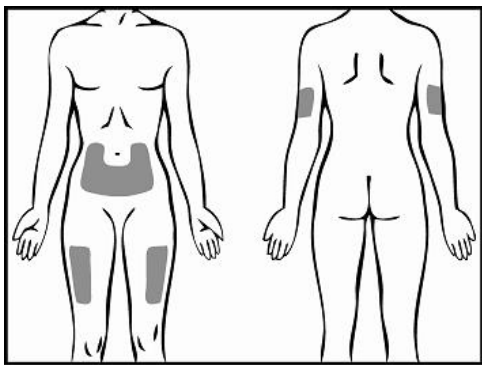


4. Ubezpečte sa, že je roztok v injekčnej liekovke číry, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných vločiek alebo čiastočiek. Ak to tak nie je, nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku a obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.
5. Pevne chytíte valec naplnenej injekčnej striekačky a rovným ťahom stiahnete kryt z ihly. Nedotýkajte sa ihly a zabráňte jej dotyku s akoukoľvek inou plochou.



Krok 2: Výber a príprava miesta podania injekcie

1. Pre injekciu Relistoru sú odporúčané 3 oblasti tela: (1) stehná, (2) brucho a (3) ramená (len v prípade podania injekcie inou osobou).



2. Odporúča sa zakaždým meniť miesto podania injekcie. Vyhnite sa opakovanému podaniu injekcie na to isté miesto. Nepodávajte do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo striami.
3. Vyčistite miesto podania injekcie alkoholovým tampónom a nechajte ho vysušiť. Pred podaním injekcie sa už miesta podania injekcie nedotýkajte.



Krok 3: Podanie naplnenej injekčnej striekačky Relistoru

1. Držte injekčnú striekačku v jednej ruke ako ceruzku. Druhou rukou jemne stisnite vyčistenú oblasť kože a pevne ju držte.



2. Rýchlym, krátkym pohybom vsuňte celú dĺžku ihly do kože pod malým uhlom (45 stupňov).



3. Keď je ihla vsunutá, pustite kožu a pomaly stlačte piest až nadoraz pokiaľ nie je naplnená injekčná striekačka prázdna.



4. Potom rýchlo vyberte ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako bola do kože vsunutá. Uvoľnite palec z piestu, aby mohlo ochranné puzdro zakryť ihlu. V mieste podania injekcie sa môže objaviť malé krvácanie.



5. Môžete vziať vatový tampón alebo gázu a pritlačiť miesto podania injekcie. Neotierajte miesto podania injekcie. V prípade potreby môžete prekryť miesto podania injekcie lepidivou náplastou.



Krok 4: Likvidácia odpadového materiálu

Naplnená injekčná striekačka sa **NESMIE** používať opakovane. **NIKDY** znova nenasadzujte kryt na ihlu. Naplnenú injekčnú striekačku zlikvidujte podľa pokynov lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Naplnenú injekčnú striekačku umiestnite do uzavretého kontajnera odolného proti prepichnutiu. Môžete použiť kontajner na ostré predmety (ako napr. žltý kontajner na biologicky nebezpečný materiál). Spýtajte sa lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika na pokyny pre správne vyhodenie (likvidáciu) kontajnera. Likvidácia použitých ihl a injekčných striekačiek môže tiež podliehať miestnym požiadavkám.