

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaparć wywołanych opioidami u osób z zaawansowanymi chorobami otrzymujących leczenie paliatywne, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u osób dorosłych.

Produkt Relistor należy podać dodatkowo w celu wywołania doraźnego wypróżnienia, gdy odpowiedź na zwykle stosowane środki przeczyszczające była niewystarczająca.

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

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

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

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

$Dawka (ml) = masa\ ciała\ pacjenta (kg) \times 0,0075$

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

Brak danych. Nie ma doświadczenia w stosowaniu u dzieci poniżej 18 roku życia (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie należy stosować metylonaltreksonu bromku u dzieci i młodzieży do czasu uzyskania dalszych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Relistor podaje się jako wstrzyknięcie podskórne.

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

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

Relistor może być podawany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie metylonaltreksonu bromku jest przeciwwskazane u chorych ze stwierdzoną lub podejrzaną mechaniczną niedrożnością jelit lub wymagającymi interwencji chirurgicznej objawami ostrego brzucha.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących Relistor zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Chociaż stan medyczny pacjentów mógł być związany z miejscowym lub rozproszonym zmniejszeniem strukturalnej spójności ściany przewodu pokarmowego (np. nowotwór, wrzód żołądka, rzekoma niedrożność), to stosowanie produktu Relistor mogło mieć w tym udział.

Relistor należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącymi lub podejrzanymi zmianami przewodu pokarmowego.

Należy poradzić pacjentom bezzwłoczne zgłaszanie ciężkich, utrzymujących się i (lub) nasilających się objawów ze strony przewodu pokarmowego.

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

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

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

Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia metylonaltreksonu bromkiem przez okres dłuższy niż 4 miesiące, dlatego może być stosowany tylko przez ograniczony czas (patrz punkt 5.2).

Relistor należy stosować tylko u pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne. Produkt stosuje się dodatkowo oprócz zwykle stosowanych środków przeczyszczających.

Produktu Relistor nie wolno podawać pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkt 4.2).

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, małe jest prawdopodobieństwo, że Relistor, jako czysty antagonist opioidowych receptorów obwodowych, będzie wpływał na te czynności.

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Działania niepożądane, które wystąpiły po wprowadzeniu do obrotu

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Relistor zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4); częstość nieznana.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści opioidowych receptorów obwodowych, kod ATC: A06AH01

Mechanizm działania

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

Zdolność metylonaltreksonu bromku, jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie metylonaltreksonu bromku jako obwodowego antagonisty

opiodowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólowe opiodów na ośrodkowy układ nerwowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metylonaltreksonu bromku wykazano również w trakcie leczenia w otwartej fazie, gdzie podawano metylonaltreksonu bromek od doby 2. do tygodnia 4. w badaniu 301, oraz w dwóch otwartych kontynuacjach badań (301EXT i 302EXT), w których metylonaltreksonu bromek podawano w razie potrzeby przez okres do 4 miesięcy (tylko 8 pacjentów brało udział w badaniu na tym etapie). Odpowiednio w badaniach 301, 301EXT i 302EXT prowadzonych

metodą otwartej próby przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 136, 21 i 82 pacjentów. Produkt Relistor był podawany co 3,2 dnia (średni odstęp czasu stosowany między 1. a 39. dniem terapii).

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

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

Wpływ na repolaryzację serca

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalanie

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

Szczególne populacje

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

Nie zaobserwowano znamiennych różnic w zależności od płci.

Masa ciała

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie wykryto dowodów na teratogenność u szczurów i królików. Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150/100 mg/kg/dobę u szczurów skutkowały zmniejszeniem masy ciała potomstwa;

dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie miały wpływu na ciążę, poród czy też przeżycie potomstwa i jego rozwój.

Metylonaltreksonu bromek przenika do mleka szczurów w okresie laktacji.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pobraniu do strzykawki:

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każda fiolka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie produktu Relistor zawiera:

1 fiolkę z roztworem do wstrzykiwań

2 fiołki z roztworem do wstrzykiwań

2 sterylne strzykawki 1 ml z cofającą się igłą do wstrzykiwań

4 gaziki nasączone alkoholem

7 fiolek z roztworem do wstrzykiwań

7 sterylnych strzykawek 1 ml z cofającą się igłą do wstrzykiwań

14 gazików nasączonych alkoholem

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TMC Pharma Services Ltd.

Lodge Farm Barn

Elvetham Park Estate

Fleet Road

Hartley Wintney

Hampshire

RG27 8AS

Wielka Brytania

Tel: +44 1252 842255

Fax: +44 1252 842277

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaparć wywołanych opioidami u osób z zaawansowanymi chorobami otrzymujących leczenie paliatywne, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u osób dorosłych.

Produkt Relistor należy podać dodatkowo w celu wywołania doraźnego wypróżnienia, gdy odpowiedź na zwykle stosowane środki przeczyszczające była niewystarczająca.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

Brak danych. Nie ma doświadczenia w stosowaniu u dzieci poniżej 18 roku życia (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie należy stosować metylonaltreksonu bromku u dzieci i młodzieży do czasu uzyskania dalszych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Relistor podaje się jako wstrzyknięcie podskórne.

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

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

Relistor może być podawany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie metylonaltreksonu bromku jest przeciwwskazane u chorych ze stwierdzoną lub podejrzaną mechaniczną niedrożnością jelit lub wymagającymi interwencji chirurgicznej objawami ostrego brzucha.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących Relistor zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Chociaż stan medyczny pacjentów mógł być związany z miejscowym lub rozproszonym zmniejszeniem strukturalnej spójności ściany przewodu pokarmowego (np. nowotwór, wrzód żołądka, rzekoma niedrożność), to stosowanie produktu Relistor mogło mieć w tym udział.

Relistor należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącymi lub podejrzanymi zmianami przewodu pokarmowego.

Należy poradzić pacjentom bezzwłoczne zgłaszanie ciężkich, utrzymujących się i (lub) nasilających się objawów ze strony przewodu pokarmowego.

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

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

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

Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia metylonaltreksonu bromkiem przez okres dłuższy niż 4 miesiące, dlatego może być stosowany tylko przez ograniczony czas (patrz punkt 5.2).

Relistor należy stosować tylko u pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne. Produkt stosuje się dodatkowo oprócz zwykle stosowanych środków przeczyszczających.

Produktu Relistor nie wolno podawać pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkt 4.2).

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, małe jest prawdopodobieństwo, że Relistor, jako czysty antagonist opioidowych receptorów obwodowych, będzie wpływał na te czynności.

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Działania niepożądane, które wystąpiły po wprowadzeniu do obrotu

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Relistor zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4); częstość nieznana.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści opioidowych receptorów obwodowych, kod ATC: A06AH01

Mechanizm działania

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

Zdolność metylonaltreksonu bromku, jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie metylonaltreksonu bromku jako obwodowego antagonisty

opiodowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólowe opiodów na ośrodkowy układ nerwowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metylonaltreksonu bromku wykazano również w trakcie leczenia w otwartej fazie, gdzie podawano metylonaltreksonu bromek od doby 2. do tygodnia 4. w badaniu 301, oraz w dwóch otwartych kontynuacjach badań (301EXT i 302EXT), w których metylonaltreksonu bromek podawano w razie potrzeby przez okres do 4 miesięcy (tylko 8 pacjentów brało udział w badaniu na tym etapie). Odpowiednio w badaniach 301, 301EXT i 302EXT prowadzonych

metodą otwartej próby przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 136, 21 i 82 pacjentów. Produkt Relistor był podawany co 3,2 dnia (średni odstęp czasu stosowany między 1. a 39. dniem terapii).

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

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

Wpływ na repolaryzację serca

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalanie

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

Szczególne populacje

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

Nie zaobserwowano znamiennych różnic w zależności od płci.

Masa ciała

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie wykryto dowodów na teratogenność u szczurów i królików. Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150/100 mg/kg/dobę u szczurów skutkowały zmniejszeniem masy ciała potomstwa;

dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie miały wpływu na ciążę, poród czy też przeżycie potomstwa i jego rozwój.

Metylonaltreksonu bromek przenika do mleka szczurów w okresie laktacji.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań.

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaparć wywołanych opioidami u osób z zaawansowanymi chorobami otrzymujących leczenie paliatywne, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u osób dorosłych.

Produkt Relistor należy podać dodatkowo w celu wywołania doraźnego wypróżnienia, gdy odpowiedź na zwykle stosowane środki przeczyszczające była niewystarczająca.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

Brak danych. Nie ma doświadczenia w stosowaniu u dzieci poniżej 18 roku życia (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie należy stosować metylonaltreksonu bromku u dzieci i młodzieży do czasu uzyskania dalszych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Relistor podaje się jako wstrzyknięcie podskórne.

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

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

Relistor może być podawany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie metylonaltreksonu bromku jest przeciwwskazane u chorych ze stwierdzoną lub podejrzaną mechaniczną niedrożnością jelit lub wymagającymi interwencji chirurgicznej objawami ostrego brzucha.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących Relistor zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Chociaż stan medyczny pacjentów mógł być związany z miejscowym lub rozproszonym zmniejszeniem strukturalnej spójności ściany przewodu pokarmowego (np. nowotwór, wrzód żołądka, rzekoma niedrożność), to stosowanie produktu Relistor mogło mieć w tym udział.

Relistor należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącymi lub podejrzanymi zmianami przewodu pokarmowego.

Należy poradzić pacjentom bezzwłoczne zgłaszanie ciężkich, utrzymujących się i (lub) nasilających się objawów ze strony przewodu pokarmowego.

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

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

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

Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia metylonaltreksonu bromkiem przez okres dłuższy niż 4 miesiące, dlatego może być stosowany tylko przez ograniczony czas (patrz punkt 5.2).

Relistor należy stosować tylko u pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne. Produkt stosuje się dodatkowo oprócz zwykle stosowanych środków przeczyszczających.

Produktu Relistor nie wolno podawać pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkt 4.2).

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, małe jest prawdopodobieństwo, że Relistor, jako czysty antagonist opioidowych receptorów obwodowych, będzie wpływał na te czynności.

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Działania niepożądane, które wystąpiły po wprowadzeniu do obrotu

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Relistor zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4); częstość nieznana.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści opioidowych receptorów obwodowych, kod ATC: A06AH01

Mechanizm działania

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

Zdolność metylonaltreksonu bromku, jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie metylonaltreksonu bromku jako obwodowego antagonisty

opiodowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólowe opiodów na ośrodkowy układ nerwowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metylonaltreksonu bromku wykazano również w trakcie leczenia w otwartej fazie, gdzie podawano metylonaltreksonu bromek od doby 2. do tygodnia 4. w badaniu 301, oraz w dwóch otwartych kontynuacjach badań (301EXT i 302EXT), w których metylonaltreksonu bromek podawano w razie potrzeby przez okres do 4 miesięcy (tylko 8 pacjentów brało udział w badaniu na tym etapie). Odpowiednio w badaniach 301, 301EXT i 302EXT prowadzonych

metodą otwartej próby przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 136, 21 i 82 pacjentów. Produkt Relistor był podawany co 3,2 dnia (średni odstęp czasu stosowany między 1. a 39. dniem terapii).

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

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

Wpływ na repolaryzację serca

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalanie

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

Szczególne populacje

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

Nie zaobserwowano znamiennych różnic w zależności od płci.

Masa ciała

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie wykryto dowodów na teratogenność u szczurów i królików. Podskórne wstrzyknięcia produktu Relistor w dawce 150/100 mg/kg/dobę u szczurów skutkowały zmniejszeniem masy ciała potomstwa;

dawki do 25 mg/kg/dobę (18-krotność ekspozycji [AUC] u ludzi w stosunku do dawki podskórnej 0,3 mg/kg) nie miały wpływu na ciężę, poród czy też przeżycie potomstwa i jego rozwój.

Metylonaltreksonu bromek przenika do mleka szczurów w okresie laktacji.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
IT-95100 Catania
Włochy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.3 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 fiolka zawierająca 0,6 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

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

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

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

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

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

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

4 ampulkostrzykawki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampulkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 8 mg

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

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

7 ampulkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampulkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 8 mg

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

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

8 ampulkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampulkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 8 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
KARTON (AMPULKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

10 ampulkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampulkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 8 mg

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

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 ampułkostrzykawki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg

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

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

7 ampułkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

RELISTOR 12 mg

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

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

8 ampułkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg

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

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

10 ampulkostrzykawk

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampulkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/463/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RELISTOR 12 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA TACCE (AMPUŁKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

TMC Pharma Services Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Podanie podskórne

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

0,6 ml (12 mg) metylonaltreksonu bromku

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Relistor 8 mg do wstrzykiwań
Metylonaltreksonu bromek
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA TACCE (AMPUŁKOSTRZYKAWKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 8 mg do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

TMC Pharma Services Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Podanie podskórne

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

0,4 ml (8 mg) metylonaltreksonu bromku

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Relistor 12 mg do wstrzykiwań
Metylonaltreksonu bromek
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA TACCE (FIOLKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Metylonaltreksonu bromek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

TMC Pharma Services Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Metylonaltreksonu bromek
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,6 ml (12 mg) metylonaltreksonu bromku

6. INNE

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań Metylonaltreksonu bromek

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK RELISTOR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Relistor (metylonaltreksonu bromek) działa przez blokowanie wpływu opioidowych leków przeciwbólowych na żołądek i jelita.

Relistor stosowany jest w leczeniu zaparć, wywołanych lekami nazywanymi opioidami (na przykład morfina lub kodeina), stosowanymi w bólach o średnim i ciężkim nasileniu u pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające zaawansowanych chorób, gdy inne leki stosowane w zaparciach, nazywane lekami przeczyszczającymi nie zadziałały wystarczająco skutecznie. Opioidy są przepisywane przez lekarza prowadzącego. Lek Relistor stosuje się dodatkowo ze zwykle stosowanymi lekami przeczyszczającymi.

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU RELISTOR

Kiedy nie stosować leku Relistor

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Relistor

- Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie, utrzymujące się i (lub) pogarszające się objawy ze strony przewodu pokarmowego należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem ponieważ mogą to być objawy perforacji jelit.
- Jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby lub nerek.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka lub utrzymująca się biegunka (częste oddawanie wodnistych stolców) należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Ważne jest, aby pacjent miał możliwość szybkiego skorzystania z toalety, jeśli to konieczne przy pomocy osób trzecich, ponieważ wypróżnienie może nastąpić w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia leku.

- Należy powiadomić lekarza jeśli u pacjenta występują utrzymujące się bóle brzucha, nudności (mdłości) lub wymioty, które pojawiły się po raz pierwszy lub ulegają nasileniu.
- Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent miał kolostomię, założony cewnik do otrzewnej, rozpoznaną chorobę uchyłkową lub kamienie kałowe.
- Relistor należy stosować tylko u pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne. Lek stosuje się dodatkowo oprócz zwykle stosowanych środków przeczyszczających.
- Relistor należy stosować jedynie przez ograniczony okres czasu (produkt nie był badany w leczeniu dłuższym niż 4 miesiące).
- Nie należy stosować leku Relistor w leczeniu pacjentów z zaparciami niezwiązanymi ze stosowaniem opioidów. Należy powiadomić lekarza jeżeli u pacjenta zaparcia występowały przed zastosowaniem opioidów (stosowanych przeciwbólowo).

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

Stosowanie leku Relistor z jedzeniem i piciem

Lek Relistor może być przyjmowany z posiłkiem lub bez.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Wpływ metylonaltreksonu bromku na kobietę w ciąży nie jest znany, a zatem nie zaleca się stosowania leku Relistor podczas ciąży.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Relistor może powodować zawroty głowy, a to może mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Relistor

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK RELISTOR

Lek Relistor należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Zalecana dawka metylonaltreksonu bromku wynosi 8 mg (0,4 ml produktu Relistor) dla pacjentów ważących 38-61 kg lub 12 mg (0,6 ml produktu Relistor) dla pacjentów ważących 62-114 kg. Dawka podawana jest co 48 godzin (co dwa dni), jako wstrzyknięcie podskórne. Dawkę określa lekarz.

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Relistor

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

Pominięcie zastosowania leku Relistor

W przypadku gdy pacjent zapomniał zastosować dawki leku należy, tak szybko jak jest to możliwe, skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku Relistor

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów:

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

Częstymi działaniami niepożądanymi występującymi u więcej niż jednego na 100 pacjentów, ale mniej niż u jednego na dziesięciu pacjentów otrzymujących lek Relistor są:

- zawroty głowy
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. klucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk)
- pocenie się

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RELISTOR

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Relistor po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i fiolce.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Relistor

- Substancją czynną leku jest metylonaltreksonu bromek.
- Ponadto lek zawiera sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, wodę do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH) i sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

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

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

Jak wygląda lek Relistor i co zawiera opakowanie

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

Każda fiolka zawiera 0,6 ml roztworu.

W opakowaniach zawierających więcej niż jedną fiolkę występuje tacka zawierająca: jedną fiolkę, jedną strzykawkę do wstrzykiwań 1 ml z cofającą się igłą i dwa gaziki nasączone alkoholem.

Dostępne są następujące opakowania:

Pojedyncza fiolka

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

Opakowanie zawierające 7 fiolek, 7 strzykawek do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 14 gazików nasączonych alkoholem (7 tacek).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277
Email: Medical.Dept@TMCPharma.com

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Wytwórca

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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

PYTANIA KONTROLNE DLA PACJENTA

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

Jeżeli w czasie trwania leczenia odpowiedź na którekolwiek z następujących pytań brzmi NIE, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub innym pracownikiem służby zdrowia.

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

INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU RELISTOR

Rozdział ten podzielony jest na następujące podrozdziały:

Wprowadzenie

Krok 1: Przygotowanie do zastrzyku

Krok 2: Przygotowanie strzykawki do wstrzykiwań

Krok 3: Wybranie i przygotowanie miejsca wkłucia

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

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

Krok 5: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

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

Lek występuje w postaci opakowania zawierającego wszystko co niezbędne do wykonania zastrzyku, lub tylko pojedynczej fiolki. W przypadku pojedynczej fiolki potrzebne będą gaziki nasączone alkoholem i strzykawka do wstrzykiwań.

Krok 1: Przygotowanie do zastrzyku

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

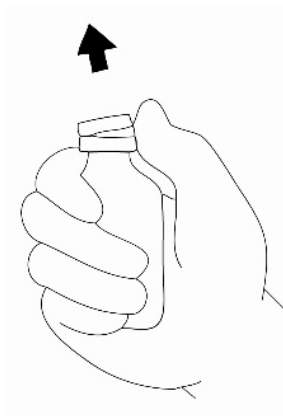
2. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.



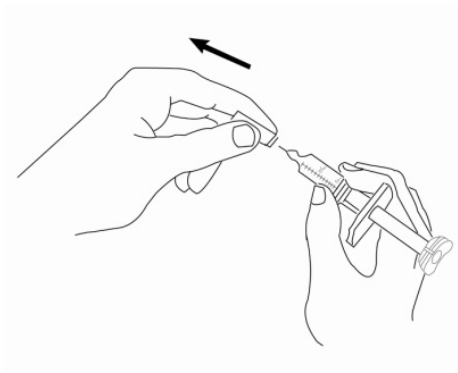
3. Przygotować rzeczy, które będą potrzebne do wykonania zastrzyku. Są to fiolka leku Relisor, 1 ml strzykawka (z lub bez cofającej się igły), 2 gaziki nasączone alkoholem oraz wacik lub gazik.
4. Upewnić się, że roztwór w fiolce jest przezroczysty i bezbarwny do bladożółtego, nie zawiera kłuszków ani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

Krok 2: Przygotowanie strzykawki do wstrzykiwań

1. Zdjąć plastikowy kapturek ochronny z fiolki.



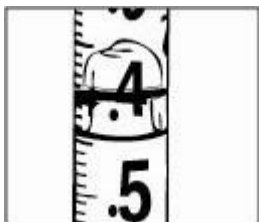
2. Przetrzeć gumowy korek fiolki gazikiem nasączonym alkoholem i postawić fiolkę na płaskiej powierzchni. Nie dotykać ponownie gumowego korka.
3. Wziąć przygotowaną strzykawkę. Trzymać cylinder strzykawki jedną ręką i pociągnąć osłonę igły prosto do przodu. Położyć osłonę igły na stole. **NIE DOTYKAĆ**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



Ostrożnie pociągnąć do tyłu tłok strzykawki albo do linii odpowiadającej 0,4 ml dla dawki 8 mg albo do linii 0,6 ml dla dawki 12 mg leku Relistor. Lekarz poinformuje, jaka dawka leku została przepisana i jak często należy ją stosować. Zwykle stosowane dawki zostały podane w tabeli

poniżej. Zwykle stosuje się jedną dawkę co 48 godzin (co dwa dni), podawaną we wstrzyknięciu podskórnym.

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



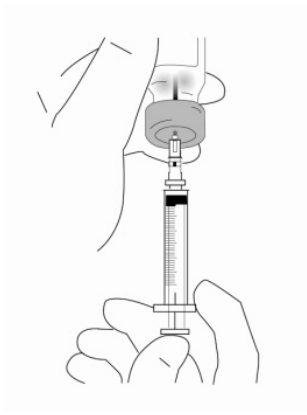
4. Wprowadzić igłę prostopadłe w środek korka fiolki. Nie wprowadzać igły pod kątem, ponieważ może się zgiąć lub złamać. Fiolkę stojącą na powierzchni roboczej należy przytrzymać drugą ręką, aby się nie ześlizgnęła. Przy przechodzeniu igły przez korek wyczuwalny będzie niewielki opór. Sprawdzić, czy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



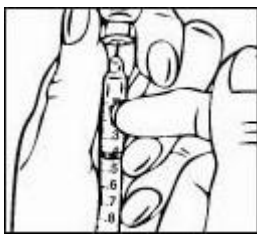
5. Aby usunąć powietrze ze strzykawki należy delikatnie przesunąć tłok do przodu tak, aby wstrzyknąć powietrze do fiolki.



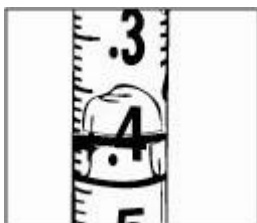
6. Jeżeli stosuje się dołączoną strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą, NIE NALEŻY PRZESUWAĆ TŁOKA DO KOŃCA. W chwili poczucia oporu należy przestać dociskać tłok. Jeżeli tłok zostanie przesunięty do końca, słychać będzie dźwięk kliknięcia. Oznacza to, że mechanizm zabezpieczający został uruchomiony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



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



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

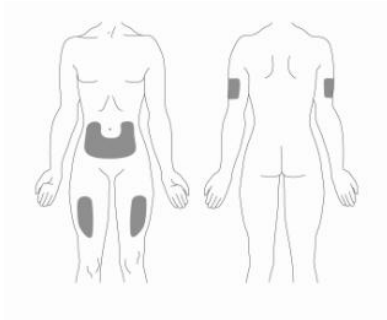


9. Wyciągnąć strzykawkę z igłą z fiolki. Zachować igłę połączoną ze strzykawką. Nie dotykać igły, ani nie dotkać niczego igłą.

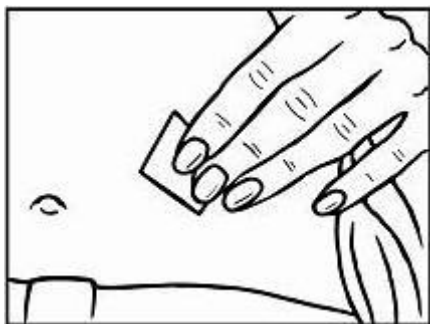


Krok 3: Wybór i przygotowanie miejsca wkłucia

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

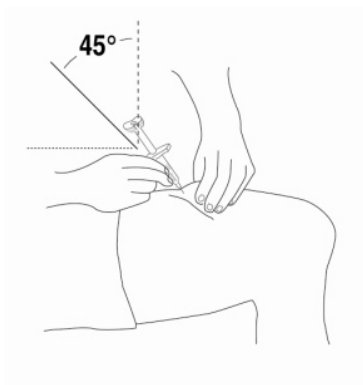


2. Zaleca się zmieniać miejsce wkłucia przy każdym wstrzyknięciu. Należy unikać powtarzania wstrzyknięć dokładnie w to samo miejsce używane poprzednio. Nie podawać zastrzyku w miejsca, gdzie skóra jest delikatna, zasiniona, czerwona lub twarda. Unikać miejsc z bliznami i rozstępami.
3. W celu przygotowania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



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

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

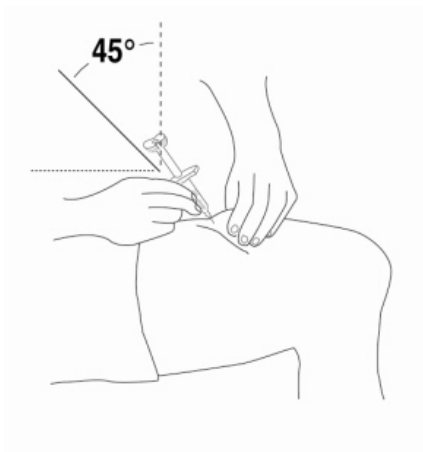


4. Po wkluciu igły puścić skórę i powoli popchnąć tłok do końca, do chwili gdy strzykawka będzie pusta i będzie słychać dźwięk kliknięcia oznaczający wstrzyknięcie leku Relistor.
5. Usłyszenie odgłosu kliknięcia oznacza, że cała zawartość została wstrzyknięta. Igła automatycznie cofnie się i zakryje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



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

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

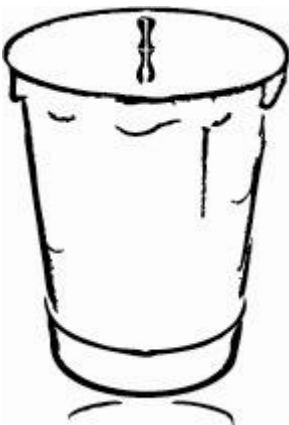


4. Po wkluciu igły puścić skórę i powoli popchnąć tłok do końca aby wstrzyknąć lek Relistor.
5. Kiedy strzykawka będzie pusta, szybko wyciągnąć igłę ze skóry, uważając aby zachować ten sam kąt co przy wprowadzaniu. Może wystąpić niewielkie krwawienie w miejscu wklucia. Można ucisnąć miejsce wklucia wacikiem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



Krok 5: Postępowanie z pozostałościami

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



Często zadawane pytania

Dlaczego przepisano mi lek Relistor?

Relistor stosowany jest w leczeniu zaparć, wywołanych lekami nazywanymi opioidami (na przykład morfina, kodeina), stosowanymi w bólach o średnim i ciężkim nasileniu. Opioidy są przepisywane przez lekarza prowadzącego. Relistor jest stosowany łącznie z innymi lekami przeczyszczającymi.

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

Jak działa lek Relistor?

Relistor hamuje działanie zapierające opioidów w inny sposób niż leki przeczyszczające. Lek nie hamuje działania leków przeciwbólowych.

Jak należy stosować lek Relistor?

Relistor jest podawany jako wstrzyknięcie podskórne. Lekarz prowadzący dobierze dawkę odpowiednią dla pacjenta.

Lek Relistor należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.

W przypadku wątpliwości należy skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Jak szybko działa lek Relistor?

Relistor może zacząć działać od kilku minut do kilku godzin od wstrzyknięcia. Z tego względu ważne jest aby wkrótce po otrzymaniu dawki leku móc dostać się do toalety lub mieć opiekuna, który może w tym pomóc.

Jakie są możliwe działania niepożądane?

Jak każdy lek, lek Relistor może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) są bóle brzucha, złe samopoczucie, gazy i biegunka.

Częstymi działaniami niepożądanymi (występującymi u więcej niż 1 na 100 pacjentów, ale mniej niż u 1 na 10 pacjentów) są zawroty głowy, pocenie się i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Lek Relistor może powodować zawroty głowy, a to może mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza prowadzącego. Jeśli podczas leczenia wystąpi ciężka biegunka należy przerwać stosowanie leku Relistor i skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Czy leki przeciwbólowe przestaną działać?

Nie. Wykazano, że lek Relistor nie hamuje przeciwbólowego działania opioidów.

Czy należy przestać stosować leki przeczyszczające?

Nie należy przerywać stosowania leków przeczyszczających bez porozumienia z lekarzem.

Jak należy postępować w przypadku stosowania innych leków?

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Lekarz może zezwolić pacjentowi na przyjmowanie innych leków łącznie z tymi, które są stosowane w leczeniu zaparć.

Jak często należy stosować lek?

Lekarz prowadzący zadecyduje o wielkości dawki leku i częstotliwości przyjmowania. Lek Relistor należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Jak należy przechowywać lek Relistor?

Lek należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Lek Relistor można stosować tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego i nie zawiera kłaczków ani cząstek stałych.

Jak należy postąpić w przypadku braku działania leku.

Pacjenci różnie reagują na leki i niektórzy pacjenci mogą nie zareagować na każdą z podanych dawek leku. Należy poinformować lekarza prowadzącego w jaki sposób lek zadziałał.

Czy lek jest odpowiedni?

W niektórych przypadkach lek Relistor należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Na przykład, w przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, u pacjentów po kolostomii, z cewnikiem otrzewnowym, aktywną chorobą uchyłkową, kamieniami kałowymi.

W przypadku ciąży, podejrzenia ciąży lub karmienia piersią, przed zastosowaniem leku Relistor należy skonsultować się z lekarzem.

Lek został przepisany dla konkretnego pacjenta. Nie należy przekazywać go innym. Lek może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same. W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy zapytać lekarza prowadzącego.

Kiedy nie należy stosować leku Relistor?

Leku nie należy stosować w przypadku nadwrażliwości na metylonaltreksonu bromek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub jeżeli lekarz podejrzewa inną przyczynę zablokowania jelit niż zaparcie.

Jak należy postąpić w przypadku przedawkowania?

W przypadku przyjęcia leku Relistor w większej ilości niż zalecona (albo poprzez wstrzyknięcie zbyt dużej ilości za jednym razem lub poprzez wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia w ciągu 24 godzin), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jak należy postąpić w przypadku pominięcia dawki leku Relistor?

W przypadku pominięcia dawki leku nie należy się martwić. Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Jak należy postępować z pozostałościami leku?

Nie wolno używać ponownie strzykawek i igieł. Nie należy ponownie odkrywać igły. Po użyciu strzykawki i igły należy umieścić je w odpowiednim pojemniku, odpornym na przekłucia, np. w koszu przeznaczonym do wrzucania ostrych przedmiotów (np. w żółtym pojemniku na odpady niebezpieczne), pojemniku z grubego plastiku (np. butelce na detergenty) lub metalowym pojemniku (np. pustej puszcze po napoju). Należy zapytać lekarza prowadzącego co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje.

Jak wygląda lek?

Lek Relistor jest roztworem do wstrzykiwań. Jest przezroczysty, bezbarwny do białozółtego, nie zawiera kłacek lub cząstek stałych.

Każda fiolka zawiera 0,6 ml roztworu.

W opakowaniach zawierających więcej niż jedną fiolkę występuje tacka zawierająca jedną 1 ml strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą i dwa gaziki nasączone alkoholem.

Jakie substancje pomocnicze występują w leku?

Substancją czynną leku jest metylonaltreksonu bromek. Każda fiolka 0,6 ml zawiera 12 mg metylonaltreksonu bromku.

Inne składniki leku to sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie pH) i sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Relistor 8 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Relistor 12 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Metylonaltreksonu bromek

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK RELISTOR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Relistor (metylonaltreksonu bromek) działa przez blokowanie wpływu opioidowych leków przeciwbólowych na żołądek i jelita.

Relistor stosowany jest w leczeniu zaparć, wywołanych lekami nazywanymi opioidami (na przykład morfina lub kodeina), stosowanymi w bólach o średnim i ciężkim nasileniu u pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające zaawansowanych chorób, gdy inne leki stosowane w zaparciach, nazywane lekami przeczyszczającymi nie zadziałały wystarczająco skutecznie. Opioidy są przepisywane przez lekarza prowadzącego. Lek Relistor stosuje się dodatkowo ze zwykle stosowanymi lekami przeczyszczającymi.

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU RELISTOR

Kiedy nie stosować leku Relistor

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Relistor

- Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie, utrzymujące się i (lub) pogarszające się objawy ze strony przewodu pokarmowego należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem ponieważ mogą to być objawy perforacji jelit.
- Jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby lub nerek.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka lub utrzymująca się biegunka (częste oddawanie wodnistych stolców) należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Ważne jest, aby pacjent miał możliwość szybkiego skorzystania z toalety, jeśli to konieczne przy pomocy osób trzecich, ponieważ wypróżnienie może nastąpić w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia leku.

- Należy powiadomić lekarza jeśli u pacjenta występują utrzymujące się bóle brzucha, nudności (mdłości) lub wymioty, które pojawiły się po raz pierwszy lub ulegają nasileniu.
- Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent miał kolostomię, założony cewnik do otrzewnej, rozpoznaną chorobę uchyłkową lub kamienie kałowe.
- Relistor należy stosować tylko u pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne. Lek stosuje się dodatkowo oprócz zwykle stosowanych środków przeczyszczających.
- Relistor należy stosować jedynie przez ograniczony okres czasu (produkt nie był badany w leczeniu dłuższym niż 4 miesiące).
- Nie należy stosować leku Relistor w leczeniu pacjentów z zaparciami nie związanymi ze stosowaniem opioidów. Należy powiadomić lekarza jeżeli u pacjenta zaparcia występowały przed zastosowaniem opioidów (stosowanych przeciwbólowo).

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

Stosowanie leku Relistor z jedzeniem i piciem

Lek Relistor może być przyjmowany z posiłkiem lub bez.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Wpływ metylonaltreksonu bromku na kobietę w ciąży nie jest znany, a zatem nie zaleca się stosowania leku Relistor podczas ciąży.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Relistor może powodować zawroty głowy, a to może mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Relistor

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK RELISTOR

Lek Relistor należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Zalecana dawka metylonaltreksonu bromku wynosi 8 mg (0,4 ml produktu Relistor) dla pacjentów ważących 38-61 kg lub 12 mg (0,6 ml produktu Relistor) dla pacjentów ważących 62-114 kg. Dawka podawana jest co 48 godzin (co dwa dni), jako wstrzyknięcie podskórne. Dawkę określa lekarz.

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

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Relistor

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

Pominięcie zastosowania leku Relistor

W przypadku gdy pacjent zapomniał zastosować dawki leku należy, tak szybko jak jest to możliwe, skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku Relistor

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów:

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

Częstymi działaniami niepożądanymi występującymi u więcej niż jednego na 100 pacjentów, ale mniej niż u jednego na dziesięciu pacjentów otrzymujących lek Relistor są:

- zawroty głowy
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. klucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk)
- pocenie się

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RELISTOR

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Relistor po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku, tacce i etykiecie strzykawki..

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Relistor

- Substancją czynną leku jest metylonaltreksonu bromek.
- Ponadto lek zawiera sodu chlorek, sodu wapnia edetynian, glicyny chlorowodorek, wodę do wstrzykiwań, kwas solny (dostosowanie do pH) i sodu wodorotlenek (dostosowanie do pH).

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

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

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg metylonaltreksonu bromku.

Jak wygląda lek Relistor i co zawiera opakowanie

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

Dostępne są następujące opakowania:

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Wielka Brytania
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277
Email: Medical.Dept@TMCPharma.com

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Wytwórca

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Włochy

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/YYYY}

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

PYTANIA KONTROLNE DLA PACJENTA

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

Jeżeli w czasie trwania leczenia odpowiedź na którekolwiek z następujących pytań brzmi NIE, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub innym pracownikiem służby zdrowia.

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

INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU RELISTOR

Rozdział ten podzielony jest na następujące podrozdziały:

Wprowadzenie

Krok 1: Przygotowanie do zastrzyku

Krok 2: Wybór i przygotowanie miejsca wkłucia

Krok 3: Wstrzyknięcie leku Relistor w ampulkostrzykawce

Krok 4: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

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

Ważne informacje:

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

Przygotować rzeczy, które będą potrzebne do wykonania zastrzyku.

1. Relistor w ampulkostrzykawce
2. Gaziki nasączone alkoholem
3. Wacik lub gazik
4. Plaster przylepny

Krok 1: Przygotowanie do zastrzyku

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



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

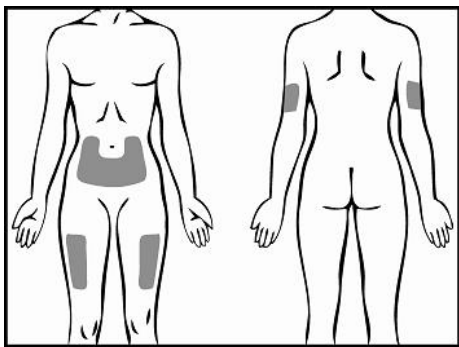


4. Upewnić się, że roztwór w ampułkostrzykawce jest przezroczysty i bezbarwny do białozółtego oraz nie zawiera żadnych cząstek stałych. Jeśli tak nie jest, to nie wolno go użyć. Należy skontaktować się z pielęgniarką, lekarzem lub farmaceutą.
5. Należy chwycić pewnym ruchem cylinder ampułkostrzykawki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



Krok 2: Wybranie i przygotowanie miejsca wklucia

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



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



Krok 3: Wstrzyknięcie leku Relistor w ampułkostrzykawce

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



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



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



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



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



Krok 4: Postępowanie z pozostałościami

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

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