

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relistor 12 mg/0,6 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg.

Un ml soluție conține bromură de metilnaltrexonă 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție cu aspect limpede, incolor sau ușor gălbui, practic fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Relistor este indicat pentru tratamentul constipației induse de opioide, în cazurile în care răspunsul la tratamentul laxativ nu este suficient, la pacienți adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu durere cronică (cu excepția pacienților cu afecțiuni în stadiu avansat la care se administrează tratamente paliative)

Doza recomandată de bromură de metilnaltrexonă este de 12 mg (0,6 ml de soluție) pe cale subcutanată, la nevoie, cu administrarea a cel puțin 4 doze săptămânal, cel mult o dată pe zi (7 doze săptămânal).

La acești pacienți, tratamentul cu laxative uzuale trebuie oprit la începerea tratamentului cu Relistor (vezi pct. 5.1).

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat (pacienții la care se administrează tratamente paliative)

Doza recomandată de bromură de metilnaltrexonă este de 8 mg (0,4 ml de soluție) (pentru pacienții cu greutatea corporală de 38-61 kg) sau 12 mg (0,6 ml de soluție) (pentru pacienții cu greutatea corporală de 62-114 kg).

Modul de administrare uzual este de o singură doză la două zile. În funcție de situația clinică, administrarea dozelor se poate face și la intervale mai lungi de timp.

Numai în cazul în care nu au prezentat niciun răspuns (tranzit intestinal) la doza din ziua precedentă, pacienților li se pot administra două doze consecutive la interval de 24 de ore.

Pacienților a căror greutate corporală se află în afara intervalelor menționate trebuie să li se administreze o doză de 0,15 mg/kg. Pentru acești pacienți, volumul injecției trebuie calculat după cum urmează:

Doza (ml) = greutatea corporală a pacientului (kg) x 0,0075

La pacienții la care se administrează tratamente paliative, Relistor se adaugă la tratamentul laxativ uzual (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozelor în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza de bromură de metilnaltrexonă trebuie redusă de la 12 mg la 8 mg (0,4 ml de soluție) pentru pacienții având greutatea corporală în intervalul 62 - 114 kg. Pacienții cu insuficiență renală severă, a căror greutate corporală se află în afara intervalului 62 - 114 kg (vezi pct. 5.2) trebuie să reducă doza în mg/kg cu 50%. Acești pacienți trebuie să utilizeze flacoane Relistor, nu seringă preumplută. Nu există date referitoare la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, dializați, iar bromura de metilnaltrexonă nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară nicio ajustare a dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh), iar Relistor nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bromurii de metilnaltrexonă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Relistor se administrează prin injectare subcutanată.

Se recomandă să se practice rotația locurilor de injectare. Nu se recomandă efectuarea injectării în zone unde pielea este sensibilă, cu echimoze, roșie sau indurată. Zonele cu cicatrici sau vergeturi trebuie evitate.

Cele trei zone ale corpului recomandate pentru injectarea Relistor sunt coapsele, abdomenul și partea de sus a brațelor.

Injectarea Relistor se poate face indiferent de mese.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Din cauza potențialului de apariție a perforației gastro-intestinale, este contraindicată utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienții cu obstrucție gastro-intestinală mecanică cunoscută sau suspicionată, la pacienții care prezintă risc crescut de obstrucție recurentă sau la pacienții cu abdomen chirurgical acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Severitate și agravarea simptomelor

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat simptomele severe, persistente și/sau care se agravează.

În cazul în care intervine o diaree severă sau persistentă pe durata tratamentului, pacienții trebuie sfătuiți să nu continue tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă și să se adreseze medicului.

Constipație care nu este legată de utilizarea de opioide

Acțiunea bromurii de metilnaltrexonă a fost studiată la pacienți cu constipație indusă de opioide. Prin urmare, Relistor nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu constipație care nu este legată de utilizarea de opioide.

Instalarea rapidă a tranzitului intestinal

Datele provenite din studiile clinice sugerează faptul că tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă poate induce instalarea rapidă (în medie, în decurs de 30 până la 60 de minute) a tranzitului intestinal.

Durata tratamentului

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat

Tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă nu a fost studiat la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat, în studii clinice, mai mult de 4 luni și, prin urmare, trebuie utilizat pe o perioadă limitată (vezi pct. 5.1).

Insuficiență hepatică și renală

Bromura de metilnaltrexonă nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni gastro-intestinale (GI) și perforație GI

Bromura de metilnaltrexonă trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu leziuni cunoscute sau suspectate ale tractului gastro-intestinal.

Nu a fost studiată utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienți cu colostomie, cateter peritoneal, boală diverticulară activă sau fecalom. Prin urmare, Relistor trebuie administrat cu precauție la acești pacienți.

În perioada de după autorizare au fost raportate cazuri de perforație gastro-intestinală (GI) după utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienții cu afecțiuni care pot fi asociate cu reducerea localizată sau difuză a integrității structurale a peretelui tractului gastro-intestinal (de exemplu, ulcer peptic, pseudo-obstrucție colonică (sindrom Ogilvie), boală diverticulară, neoplazii infiltrative la nivelul tractului gastro-intestinal sau metastaze peritoneale). Trebuie avut în vedere profilul general riscuri-beneficii când se utilizează bromura de metilnaltrexonă la pacienții cu aceste afecțiuni sau alte afecțiuni care ar putea duce la afectarea integrității peretelui tractului gastro-intestinal (de exemplu, boala Crohn). Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista apariția durerii abdominale severe, persistente sau care se agravează; administrarea bromurii de metilnaltrexonă trebuie întreruptă definitiv dacă apare acest simptom.

Întreruperea administrării opioidelor

Simptome similare sevrajului la întreruperea administrării opioidelor, inclusiv hiperhidroză, frisoane, vărsături, durere abdominală, palpitații și eritem facial, au apărut la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă. Pacienții care prezintă întreruperi ale barierei hematoencefalice pot prezenta un risc crescut de apariție a simptomelor similare sevrajului la întreruperea administrării opioidelor și/sau analgezie redusă. Trebuie avut în vedere acest lucru atunci când se prescrie bromura de metilnaltrexonă la astfel de pacienți.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bromura de metilnaltrexonă nu afectează parametrii farmacocinetici ai medicamentelor metabolizate de izoenzimele citocromului P450 (CYP). Bromura de metilnaltrexonă este metabolizată de izoenzimele CYP într-o proporție minimă. Studiile de metabolizare efectuate *in vitro* sugerează că bromura de metilnaltrexonă nu inhibă activitatea CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9,

CYP2C19 sau CYP3A4, fiind în același timp un inhibitor slab al metabolizării unui model de substrat CYP2D6. În cadrul unui studiu clinic de interacțiune medicamentoasă la subiecți adulți sănătoși de sex masculin, o doză subcutanată de 0,3 mg/kg de bromură de metilnaltrexonă nu a afectat semnificativ metabolizarea dextrometorfanului, un substrat al CYP2D6.

Potențialul de interacțiune medicamentoasă legată de transportorul de cationi organici (OCT) dintre bromura de metilnaltrexonă și un inhibitor al OCT a fost studiat la 18 subiecți sănătoși, prin compararea profilurilor farmacocinetice ale unei doze unice de bromură de metilnaltrexonă înainte și după administrarea de doze repetate de 400 mg cimetidină. Clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă s-a redus în urma administrării dozelor repetate de cimetidină (de la 31 l/oră la 18 l/oră). Pe de altă parte, reducerea clearance-ului total a fost mică (de la 107 l/oră la 95 l/oră). În consecință, nu a fost observată o modificare semnificativă a ASC pentru bromura de metilnaltrexonă, în plus față de C_{max} , înainte și după administrarea dozelor repetate de cimetidină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Bromura de metilnaltrexonă nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bromura de metilnaltrexonă se excretă în laptele matern la om. Studiile la animale au indicat excreția bromurii de metilnaltrexonă în laptele matern. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă va fi luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu bromură de metilnaltrexonă pentru femeie.

Fertilitatea

Injectiile subcutanate cu Relistor în doza de 150 mg/kg și zi au scăzut fertilitatea la șobolani. Dozele de cel mult 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile administrării unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat fertilitatea sau performanța reproductivă generală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bromura de metilnaltrexonă are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea amețeli, care pot avea un efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite la pacienții expuși la bromură de metilnaltrexonă în toate fazele studiilor controlate față de placebo, au fost durerea abdominală, greața, diareea și flatulența. În general, aceste reacții au fost ușoare sau moderate.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență

necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Amețeli

Frecvente: Simptome similare sevrajului la întreruperea opioidelor (cum sunt frisoane, tremor, rinoree, piloerecție, bufeuri, palpitații, hiperhidroză, vărsături, durere abdominală)

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: Perforație gastro-intestinală (vezi pct. 4.4)

Frecvente: Vărsături

Foarte frecvente: Durere abdominală, greață, diaree, flatulență

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu: înțepătură, arsură, durere, înroșire, edem)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Un studiu la voluntari sănătoși a indicat asocierea hipotensiunii arteriale ortostatice cu o doză de 0,64 mg/kg, administrată în bolus intravenos.

În caz de supradozaj, semnele și simptomele de hipotensiune arterială ortostatică trebuie monitorizate și raportate unui medic. Inițierea tratamentului se va face după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Laxative, Antagoniști ai receptorilor opioizi periferici, codul ATC: A06AH01

Mecanism de acțiune

Bromura de metilnaltrexonă este un antagonist selectiv al legării opioidelor la receptorul mu. Studiile *in vitro* au indicat faptul că bromura de metilnaltrexonă este un antagonist al receptorului opioid mu (constanta de inhibare $[K_i] = 28 \text{ nM}$), cu o potență de 8 ori mai mică pentru receptorii opioizi kappa ($K_i = 230 \text{ nM}$) și o afinitate mult redusă pentru receptorii opioizi delta.

Fiind o amină cuaternară, bromura de metilnaltrexonă are o capacitate redusă de a traversa bariera hematoencefalică. Aceasta permite bromurii de metilnaltrexonă să funcționeze ca un antagonist periferic al receptorului opioid mu în țesuturi cum sunt cele din tractul gastro-intestinal, fără să influențeze efectele analgezice asupra sistemului nervos central, mediate de opioide.

Eficacitate și siguranță clinică

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu durere cronică necauzată de cancer

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă în tratamentul constipației induse de opioide la pacienți cu durere cronică necauzată de cancer au fost demonstrate într-un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul 3356). În acest studiu, vârsta mediană a pacienților a fost de 49 ani (interval 23-83), 60% dintre aceștia fiind femei. Cei mai mulți dintre pacienți aveau un diagnostic primar de dursalgie.

Studiul 3356 a evaluat comparativ schemele de tratament cu durată de 4 săptămâni cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi și bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile față de administrarea placebo. Perioada în regim dublu-orb cu durată de 4 săptămâni a fost urmată de o perioadă în regim deschis, cu durată de 8 săptămâni, în care bromura de metilnaltrexonă urma să fie folosită la nevoie, dar nu mai frecvent de o dată pe zi. În perioada în regim dublu-orb au fost tratați în total 460 pacienți (bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi, n=150, bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile, n=148, placebo, n=162). Pacienții aveau antecedente de durere cronică necauzată de cancer și luau opioide în doze stabile de cel puțin echivalentul a 50 mg de morfină cu administrare orală, pe zi. Pacienții prezentau constipație indusă de opioide (<3 scaune fără medicație de urgență pe săptămână în perioada de selectare). Pacienților li s-a cerut să oprească toate tratamentele anterioare cu laxative.

Primul criteriu de evaluare final co-primar a fost reprezentat de proporția de pacienți cu scaun fără medicație de urgență (SFMU) în interval de 4 ore de la administrarea primei doze, iar cel de-al doilea criteriu de evaluare final a fost reprezentat de procentul de injecții cu substanță activă care a determinat apariția SFMU în interval de 4 ore, în timpul fazei în regim dublu-orb. Un SFMU a fost definit drept un scaun care s-a produs fără utilizarea laxativelor într-un interval anterior de 24 ore.

Proporția de pacienți la care s-a produs un SFMU în interval de 4 ore de la administrarea primei doze a fost de 34,2% în grupurile combinate cu tratament cu bromură de metilnaltrexonă, față de 9,9% în grupul cu placebo ($p < 0,001$). Procentul mediu la care bromura de metilnaltrexonă a determinat producerea SFMU în interval de 4 ore a fost de 28,9% și respectiv 30,2% pentru grupul cu administrare a dozei o dată pe zi și grupul cu administrare a dozei o dată la două zile, comparativ cu 9,4% și respectiv 9,3% pentru schemele cu administrare de placebo corespunzător ($p < 0,001$).

Criteriul de evaluare final secundar principal reprezentat de modificarea medie ajustată față de momentul inițial a numărului săptămânal de SFMU a fost de 3,1 în grupul de tratament cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi, 2,1 în grupul de tratament cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile și de 1,5 în grupul cu administrare de placebo, în perioada în regim dublu-orb cu durată de 4 săptămâni. Diferența de 1,6 SFMU pe săptămână dintre administrarea de bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi și placebo a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$) și semnificativă din punct de vedere clinic.

Un alt criteriu de evaluare final secundar a evaluat proporția de pacienți cu ≥ 3 SFMU pe săptămână în faza în regim dublu-orb cu durată de 4 săptămâni. Acesta a fost îndeplinit la 59% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat zilnic metilnaltrexonă 12 mg ($p < 0,001$ față de placebo), la 61% dintre pacienții la care aceasta s-a administrat o dată la două zile ($p < 0,001$ față de placebo) și la 38% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. O analiză suplimentară a evaluat procentul de pacienți la care s-au produs ≥ 3 SFMU complete pe săptămână și o creștere ≥ 1 SFMU complet pe săptămână în cel puțin 3 din cele 4 săptămâni de tratament. Acest criteriu de evaluare a fost îndeplinit la 28,7% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat zilnic metilnaltrexonă 12 mg ($p < 0,001$ față de placebo), la 14,9% dintre pacienții la care aceasta s-a administrat o dată la două zile ($p = 0,012$ față de placebo) și la 6,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Nu a existat nicio dovadă a vreunui efect diferit asupra siguranței sau eficacității în funcție de sex. Efectul rasei nu a putut fi analizat, deoarece populația studiului a fost predominant de rasă caucaziană (90%). Doza mediană zilnică de opioide nu a variat în mod semnificativ față de momentul inițial, nici la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici la pacienții la care s-a administrat placebo.

Nu au existat modificări relevante din punct de vedere clinic față de momentul inițial, în ceea ce privește scorurile pentru durere, nici la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici la pacienții la care s-a administrat placebo.

Utilizarea bromurii de metilnaltrexonă pentru tratarea constipației induse de opioide după 48 săptămâni nu a fost evaluată în studii clinice.

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă în tratamentul constipației induse de opioide la pacienți cărora li se administrează tratament paliativ au fost demonstrate în cadrul a două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. În aceste studii, valoarea mediană a vârstei subiecților a fost de 68 de ani (vârste aflate în intervalul 21 – 100 ani); 51 % dintre ei au fost de sex feminin. În ambele studii, pacienții aveau boli terminale în stadii avansate și o speranță de viață limitată, majoritatea cu un diagnostic principal de cancer incurabil; alte diagnostice principale au inclus BPOC/emfizem în stadiu terminal, boală cardiovasculară/insuficiență cardiacă, boală Alzheimer/demență, HIV/SIDA sau alte boli aflate în stadiu avansat. Înainte de screening, pacienții aveau constipație indusă de opioide, definită ca <3 scaune în ultima săptămână sau niciun scaun timp de >2 zile.

Studiul 301 a comparat cu placebo o doză unică, subcutanată, de bromură de metilnaltrexonă administrată în regim dublu-orb, de 0,15 mg/kg sau de 0,3 mg/kg. Doza administrată în regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de 4 săptămâni de tratament în regim deschis în care a fost permisă utilizarea bromurii de metilnaltrexonă după necesități, dar nu mai mult de 1 doză într-o perioadă de 24 de ore. Pacienții și-au menținut regimul lor uzual de laxative pe durata ambelor perioade de studiu. În perioada de studiu în regim dublu-orb au fost tratați un total de 154 de pacienți (47 cu bromură de metilnaltrexonă 0,15 mg/kg, 55 cu bromură de metilnaltrexonă 0,3 mg/kg, 52 cu placebo). Criteriul de evaluare final principal a fost proporția pacienților care au avut scaun fără administrarea medicației laxative de salvare în cele 4 ore după administrarea medicamentului de studiu în regim dublu-orb. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat o rată semnificativ mai mare a efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea dozei în regim dublu-orb (62 % pentru 0,15 mg/kg și 58 % pentru 0,3 mg/kg) față de pacienții tratați cu placebo (14 %); $p < 0,0001$ pentru fiecare doză, față de placebo.

Studiul 302 a comparat doze subcutanate, administrate în regim dublu-orb, de bromură de metilnaltrexonă, administrate la interval de două zile timp de două săptămâni, cu placebo. În prima săptămână (zilele 1, 3, 5, 7), pacienților li s-a administrat fie bromură de metilnaltrexonă 0,15 mg/kg, fie placebo. În cea de-a doua săptămână, doza atribuită unui pacient a putut fi crescută la 0,30 mg/kg dacă pacientul respectiv a prezentat 2 sau mai puține scaune fără medicație laxativă de salvare până în ziua 8. Doza atribuită pacientului a putut fi redusă în orice moment, în funcție de tolerabilitate. Au fost analizate datele provenite de la 133 de pacienți (62 tratați cu bromură de metilnaltrexonă, 71 tratați cu placebo). Au existat 2 criterii finale principale: proporția de pacienți care au avut tranzit intestinal fără a apela la medicația laxativă de salvare în cele 4 ore după administrarea primei doze de medicament de studiu și proporția de pacienți care au avut tranzit intestinal fără a apela la medicația laxativă de salvare în cele 4 ore după administrarea a cel puțin 2 din primele 4 doze ale medicamentului de studiu. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat o rată mai mare a efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea primei doze (48 %), față de pacienții cărora li s-a administrat placebo (16 %); $p < 0,0001$. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat, de asemenea, rate semnificativ mai mari ale efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea a cel puțin 2 din primele 4 doze (52 %), față de pacienții cărora li s-a administrat placebo (9 %); $p < 0,0001$. Consistența scaunului nu a fost semnificativ îmbunătățită la pacienții care au avut scaun moale la momentul inițial.

În niciunul dintre cele două studii nu au apărut date care să sugereze diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea în funcție de vârstă sau sex. Efectul rasei nu a putut fi analizat deoarece populația luată în studiu a fost predominant de rasă caucaziană (88 %).

Durabilitatea răspunsului a fost demonstrată în studiul 302, în care rata de răspuns la efectul laxativ a fost concordantă de la doza 1 până la doza 7, pe toată durata de 2 săptămâni a perioadei de studiu în regim dublu-orb.

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă au fost, de asemenea, demonstrate prin intermediul unei perioade de tratament în regim deschis, fiind administrată în cadrul studiului 301 din ziua 2 până în săptămâna 4, precum și în două extensii de studiu efectuate în regim deschis (301EXT și 302EXT), în care bromura de metilnaltrexonă a fost administrată după necesități, pe o perioadă de cel mult 4 luni (numai 8 pacienți au atins acest interval). Un total de 136, 21 și 82 de pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză în regim deschis în cadrul studiilor 301, 301EXT, respectiv 302EXT. Relistor a fost administrat la fiecare 3,2 zile (valoarea mediană a intervalului de dozare, cu un interval de 1-39 zile).

Rata răspunsului de tip laxativ s-a menținut pe toată durata extensiilor de studiu la acei pacienți care au continuat tratamentul.

În aceste studii nu s-a evidențiat nicio relație semnificativă între doza inițială de opioid și răspunsul de tip laxativ la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă. În plus, valoarea mediană a dozei zilnice de opioid nu a prezentat variații semnificative față de momentul inițial nici în cazul pacienților tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici în cel al pacienților cărora li s-a administrat placebo. Nu au existat modificări relevante clinic ale scorurilor de evaluare a durerii de la momentul inițial, nici în cazul pacienților tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici în cel al pacienților cărora li s-a administrat placebo.

Efecte asupra repolarizării cardiace

În cadrul unui studiu ECG dublu-orb, randomizat, desfășurat pe grupuri paralele, al unor doze unice de bromură de metilnaltrexonă (0,15, 0,30 și 0,50 mg/kg) administrate subcutanat la 207 voluntari sănătoși, nu a fost detectat niciun semn de prelungire a segmentelor QT/QTc și niciun indiciu al unui efect asupra parametrilor secundari ECG sau asupra morfologiei traseului, prin comparație cu placebo și cu controlul pozitiv (400 mg moxifloxacină administrată oral).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bromura de metilnaltrexonă se absoarbe rapid, atingând concentrația plasmatică maximă (C_{max}) la aproximativ 0,5 ore după administrarea subcutanată. Valoarea C_{max} și cea a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) cresc direct proporțional cu doza între 0,15 mg/kg și 0,5 mg/kg. Biodisponibilitatea absolută a dozei subcutanate de 0,30 mg/kg este de 82 % din cea a unei doze intravenoase de 0,30 mg/kg.

Distribuție

Bromura de metilnaltrexonă prezintă o distribuție moderată în țesuturi. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este de aproximativ 1,1 l/kg. La om, legarea bromurii de metilnaltrexonă de proteinele plasmatică se realizează în proporție minimă (între 11,0 % și 15,3 %), după cum este determinat de dializa la starea de echilibru.

Metabolizare

Cantitățile de metaboliți ai bromurii de metilnaltrexonă recuperate din excreții indică faptul că bromura de metilnaltrexonă este metabolizată într-o măsură mică la om. Principala cale de metabolizare pare să fie conversia la izomerii metil-6-naltrexol și la sulfat de metilnaltrexonă. Fiecare dintre izomerii metil-6-naltrexol are o activitate antagonistă oarecum mai mică decât compusul de origine, și un nivel mic de expunere plasmatică, de aproximativ 8 % din cel al substanței medicamentoase. Sulfatul de metilnaltrexonă este un metabolit inactiv, prezent în plasmă la un nivel

de aproximativ 25 % din cel al substanței medicamentoase. N-demetilarea bromurii de metilnaltrexonă cu producerea de naltrexonă nu este semnificativă, atingând 0,06 % din doza administrată.

Eliminare

Bromura de metilnaltrexonă se elimină în principal sub forma substanței active nemodificate. Aproximativ jumătate din doză este excretată în urină, iar o cantitate ceva mai mică prin fecale. Valoarea finală a timpului de înjumătățire plasmatică prin distribuție ($t_{1/2}$) este de aproximativ 8 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice ușoare și moderate asupra expunerii sistemice la bromură de metilnaltrexonă a fost studiat la câte 8 subiecți pentru fiecare din clasele A și B Child-Pugh, în comparație cu subiecți sănătoși. Rezultatele nu au indicat niciun efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra valorilor ASC și C_{max} ale bromurii de metilnaltrexonă. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii bromurii de metilnaltrexonă nu a fost studiat.

Insuficiența renală

În cadrul unui studiu la voluntari cu insuficiență renală în grade diferite cărora li s-a administrat o doză unică de 0,30 mg/kg de bromură de metilnaltrexonă, insuficiența renală a avut un efect important asupra excreției renale de bromură de metilnaltrexonă. Clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă a scăzut odată cu creșterea severității insuficienței renale. Insuficiența renală severă a scăzut clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă de 8 până la 9 ori; totuși, acest lucru a condus la o creștere de numai 2 ori a expunerii totale la bromură de metilnaltrexonă (ASC). Valoarea C_{max} nu s-a modificat semnificativ. Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesitau dializă.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici

În cadrul unui studiu în care s-au comparat profilurile farmacocinetice ale unei doze de 24 mg de bromură de metilnaltrexonă administrată intravenos, în doze unice și repetate, la subiecți sănătoși, tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, $n = 10$) și vârstnici (cu vârsta de cel puțin 65 de ani, $n = 10$), s-a constatat faptul că efectul vârstei asupra expunerii la bromură de metilnaltrexonă este minor. Valorile medii ale C_{max} și ASC la starea de echilibru au fost, în cazul vârstnicilor, de 545 ng/ml și 412 ng•oră/ml, cu aproximativ 8,1 % și 20 % mai mari decât valorile respective în cazul subiecților tineri. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Sex

Nu au fost observate diferențe semnificative între sexe.

Greutate corporală

O analiză integrată a datelor farmacocinetice obținute la subiecți sănătoși a indicat faptul că expunerea la bromură de metilnaltrexonă, dependentă de doză în mg/kg, a crescut odată cu creșterea greutății corporale. Media expunerii la bromură de metilnaltrexonă, la doza de 0,15 mg/kg, pe intervalul de greutate corporală de 38 - 114 kg, a fost de 179 (variind între 139 și 240) ng•oră/ml. Pentru doza de 0,15 mg/kg, această expunere poate fi atinsă printr-o ajustare a dozei în funcție de intervale de greutate corporală, utilizând o doză de 8 mg pentru o greutate corporală între 38 și 62 kg și de 12 mg pentru o greutate corporală între 62 și 114 kg, ceea ce conduce la o medie a expunerii de 187 (variind între 148

și 220) ng•oră/ml. În plus, analiza a arătat faptul că dozele de 8 mg pentru o greutate corporală între 38 și 62 kg și de 12 mg pentru o greutate corporală între 62 și 114 kg corespund unor doze medii de 0,16 (variind între 0,21 și 0,13) mg/kg, respectiv de 0,16 (variind între 0,19 și 0,11) mg/kg, conform distribuției în funcție de greutatea corporală a pacienților care au participat la studiile 301 și 302.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. În cadrul unor studii non-clinice la câini au fost observate efecte cardiace (alungirea potențialului de acțiune în fibrele Purkinje sau prelungirea intervalului QTc). Mecanismul acestui efect nu este cunoscut; cu toate acestea, canalele ionilor de potasiu la om (hERG) nu par să fie implicate.

Injectările subcutanate cu Relistor în doza de 150 mg/kg și zi au scăzut fertilitatea la șobolani. Dozele de cel mult 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat fertilitatea sau performanța reproductivă generală.

Nu a existat niciun indiciu de teratogenitate la șobolani sau iepuri. Administrarea unei doze de Relistor de 150/100 mg/kg și zi prin injectare subcutanată la șobolan a dus la scăderea greutății corporale a puilor; dozele de până la 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat travaliul, nașterea și nici supraviețuirea și creșterea puilor.

Bromura de metilnaltrexonă se excretă prin lapte la femelele de șobolan care alăptează.

Studiile au fost efectuate la șobolani și câini juvenili. După administrarea de bromură de metilnaltrexonă injectabil intravenos, șobolanii juvenili s-au dovedit a fi mai sensibili decât șobolanii adulți la toxicitatea asociată cu metilnaltrexona. La șobolanii juvenili cărora li s-a administrat bromură de metilnaltrexonă intravenos timp de 13 săptămâni, au apărut semne clinice adverse (convulsii și dificultate la respirație) la doze (≥ 3 mg/kg și zi) și expuneri (un nivel de expunere [ASC] de 5,4 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg), care erau mai mici decât cele care au determinat toxicitate similară la șobolanii adulți (20 mg/kg și zi). Nu au apărut efecte adverse la șobolanii juvenili la 1 mg/kg și zi sau la șobolanii adulți la 5 mg/kg și zi (la un nivel de expunere [ASC] de 1,6, respectiv 7,8 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg).

După administrarea de bromură de metilnaltrexonă injectabil intravenos timp de 13 săptămâni, a fost observată toxicitate similară asociată cu metilnaltrexona atât la câinii juvenili, cât și la câinii adulți. La câinii adulți și juvenili cărora li s-a administrat bromură de metilnaltrexonă în doză de 20 mg/kg și zi, au fost observate semne clinice care indică toxicitate la nivelul sistemului nervos central și prelungirea intervalului QTc. Nu au apărut efecte adverse la câinii juvenili sau la cei adulți, la doze de 5 mg/kg și zi (la un nivel de expunere [ASC] de 44 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Edetat de sodiu și calciu

Clorhidrat de glicină

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După aspirare în seringă de injectare:

Datorită sensibilității la lumină, soluția injectabilă trebuie utilizată în decurs de 24 de ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului în seringă, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă flint de tip I transparentă, de unică folosință, cu dop de cauciuc bromobutilic de culoare gri și sigiliu din aluminiu, cu capac fără filet.

Fiecare flacon conține 0,6 ml soluție injectabilă.

Mărimi de ambalaj

1 flacon

2 flacoane cu 2 seringi sterile a câte 1 ml cu ac pentru injecție retractabil și 4 tampoane cu alcool; sau

7 flacoane cu 7 seringi sterile a câte 1 ml cu ac pentru injecție retractabil și 14 tampoane cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/001
EU/1/08/463/002
EU/1/08/463/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 iulie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 mai 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relistor 8 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută a 0,4 ml conține bromură de metilnaltrexonă 8 mg.

Un ml soluție conține bromură de metilnaltrexonă 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție cu aspect limpede, incolor sau ușor gălbui, practic fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Relistor este indicat pentru tratamentul constipației induse de opioide, în cazurile în care răspunsul la tratamentul laxativ nu este suficient, la pacienți adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu durere cronică (cu excepția pacienților cu afecțiuni în stadiu avansat la care se administrează tratamente paliative)

Doza recomandată de bromură de metilnaltrexonă este de 12 mg (0,6 ml de soluție) pe cale subcutanată, la nevoie, cu administrarea a cel puțin 4 doze săptămânal, cel mult o dată pe zi (7 doze săptămânal).

La acești pacienți, tratamentul cu laxative uzuale trebuie oprit la începerea tratamentului cu Relistor (vezi pct. 5.1).

Forma de prezentare a Relistor cu seringă preumplută de 8 mg trebuie utilizată pentru a trata acești pacienți numai atunci când afecțiunile medicale existente impun scăderea dozei la 8 mg (0,4 ml de soluție), vezi Grupe speciale de pacienți.

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat (pacienții la care se administrează tratamente paliative)

Doza recomandată de bromură de metilnaltrexonă este de 8 mg (0,4 ml de soluție) (pentru pacienții cu greutatea corporală de 38-61 kg) sau 12 mg (0,6 ml de soluție) (pentru pacienții cu greutatea corporală de 62-114 kg).

Modul de administrare uzual este de o singură doză la două zile. În funcție de situația clinică, administrarea dozelor se poate face și la intervale mai lungi de timp.

Numai în cazul în care nu au prezentat niciun răspuns (tranzit intestinal) la doza din ziua precedentă, pacienților li se pot administra două doze consecutive la interval de 24 de ore.

Pacienții cu greutatea corporală mai mică de 38 kg sau mai mare de 114 kg trebuie să utilizeze flacoane de Relistor, deoarece doza recomandată în mg/kg nu poate fi eliberată corect cu seringă preumplută.

La pacienții la care se administrează tratamente paliative, Relistor se adaugă la tratamentul laxativ uzual (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozelor în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza de bromură de metilnaltrexonă trebuie redusă de la 12 mg la 8 mg (0,4 ml de soluție) pentru pacienții având greutatea corporală în intervalul 62 - 114 kg. Pacienții cu insuficiență renală severă, a căror greutate corporală se află în afara intervalului 62 - 114 kg (vezi pct. 5.2) trebuie să reducă doza în mg/kg cu 50%. Acești pacienți trebuie să utilizeze flacoane Relistor, nu seringă preumplută. Nu există date referitoare la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, dializați, iar bromura de metilnaltrexonă nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară nicio ajustare a dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh), iar Relistor nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bromurii de metilnaltrexonă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Relistor se administrează prin injectare subcutanată.

Se recomandă să se practice rotația locurilor de injectare. Nu se recomandă efectuarea injectării în zone unde pielea este sensibilă, cu echimoze, roșie sau indurată. Zonele cu cicatrici sau vergeturi trebuie evitate.

Cele trei zone ale corpului recomandate pentru injectarea Relistor sunt coapsele, abdomenul și partea de sus a brațelor.

Injectarea Relistor se poate face indiferent de mese.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Din cauza potențialului de apariție a perforației gastro-intestinale, este contraindicată utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienții cu obstrucție gastro-intestinală mecanică cunoscută sau suspicionată, la pacienții care prezintă risc crescut de obstrucție recurentă sau la pacienții cu abdomen chirurgical acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Severitate și agravarea simptomelor

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat simptomele severe, persistente și/sau care se agravează.

În cazul în care intervine o diaree severă sau persistentă pe durata tratamentului, pacienții trebuie sfătuiți să nu continue tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă și să se adreseze medicului.

Constipație care nu este legată de utilizarea de opioide

Acțiunea bromurii de metilnaltrexonă a fost studiată la pacienți cu constipație indusă de opioide. Prin urmare, Relistor nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu constipație care nu este legată de utilizarea de opioide.

Instalarea rapidă a tranzitului intestinal

Datele provenite din studiile clinice sugerează faptul că tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă poate induce instalarea rapidă (în medie, în decurs de 30 până la 60 de minute) a tranzitului intestinal.

Durata tratamentului

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat

Tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă nu a fost studiat la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat, în studii clinice, mai mult de 4 luni și, prin urmare, trebuie utilizat pe o perioadă limitată (vezi pct. 5.1).

Insuficiență hepatică și renală

Bromura de metilnaltrexonă nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni gastro-intestinale (GI) și perforație GI

Bromura de metilnaltrexonă trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu leziuni cunoscute sau suspectate ale tractului gastro-intestinal.

Nu a fost studiată utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienți cu colostomie, cateter peritoneal, boală diverticulară activă sau fecalom. Prin urmare, Relistor trebuie administrat cu precauție la acești pacienți.

În perioada de după autorizare au fost raportate cazuri de perforație gastro-intestinală (GI) după utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienții cu afecțiuni care pot fi asociate cu reducerea localizată sau difuză a integrității structurale a peretelui tractului gastro-intestinal (de exemplu, ulcer peptic, pseudo-obstrucție colonică (sindrom Ogilvie), boală diverticulară, neoplazii infiltrative la nivelul tractului gastro-intestinal sau metastaze peritoneale). Trebuie avut în vedere profilul general riscuri-beneficii când se utilizează bromura de metilnaltrexonă la pacienții cu aceste afecțiuni sau alte afecțiuni care ar putea duce la afectarea integrității peretelui tractului gastro-intestinal (de exemplu, boala Crohn). Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista apariția durerii abdominale severe, persistente sau care se agravează; administrarea bromurii de metilnaltrexonă trebuie întreruptă definitiv dacă apare acest simptom.

Întreruperea administrării opioidelor

Simptome similare sevrajului la întreruperea administrării opioidelor, inclusiv hiperhidroză, frisoane, vărsături, durere abdominală, palpitații și eritem facial, au apărut la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă. Pacienții care prezintă întreruperi ale barierei hematoencefalice pot prezenta un risc crescut de apariție a simptomelor similare sevrajului la întreruperea administrării opioidelor și/sau analgezie redusă. Trebuie avut în vedere acest lucru atunci când se prescrie bromura de metilnaltrexonă la astfel de pacienți.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bromura de metilnaltrexonă nu afectează parametrii farmacocinetici ai medicamentelor metabolizate de izoenzimele citocromului P450 (CYP). Bromura de metilnaltrexonă este metabolizată de izoenzimele CYP într-o proporție minimă. Studiile de metabolizare efectuate *in vitro* sugerează că bromura de metilnaltrexonă nu inhibă activitatea CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4, fiind în același timp un inhibitor slab al metabolizării unui model de substrat CYP2D6. În cadrul unui studiu clinic de interacțiune medicamentoasă la subiecți adulți sănătoși de sex masculin, o doză subcutanată de 0,3 mg/kg de bromură de metilnaltrexonă nu a afectat semnificativ metabolizarea dextrometorfanului, un substrat al CYP2D6.

Potențialul de interacțiune medicamentoasă legată de transportorul de cationi organici (OCT) dintre bromura de metilnaltrexonă și un inhibitor al OCT a fost studiat la 18 subiecți sănătoși, prin compararea profilurilor farmacocinetice ale unei doze unice de bromură de metilnaltrexonă înainte și după administrarea de doze repetate de 400 mg cimetidină. Clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă s-a redus în urma administrării dozelor repetate de cimetidină (de la 31 l/oră la 18 l/oră). Pe de altă parte, reducerea clearance-ului total a fost mică (de la 107 l/oră la 95 l/oră). În consecință, nu a fost observată o modificare semnificativă a ASC pentru bromura de metilnaltrexonă, în plus față de C_{max} , înainte și după administrarea dozelor repetate de cimetidină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Bromura de metilnaltrexonă nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bromura de metilnaltrexonă se excretă în laptele matern la om. Studiile la animale au indicat excreția bromurii de metilnaltrexonă în laptele matern. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă va fi luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu bromură de metilnaltrexonă pentru femeie.

Fertilitatea

Injectiile subcutanate cu Relistor în doza de 150 mg/kg și zi au scăzut fertilitatea la șobolani. Dozele de cel mult 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile administrării unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat fertilitatea sau performanța reproductivă generală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bromura de metilnaltrexonă are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea amețeli, care pot avea un efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite la pacienții expuși la bromură de metilnaltrexonă în toate fazele studiilor controlate față de placebo, au fost durerea abdominală, greața, diareea și flatulența. În general, aceste reacții au fost ușoare sau moderate.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Amețeli

Frecvente: Simptome similare sevrajului la întreruperea opioidelor (cum sunt frisoane, tremor, rinoree, piloerecție, bufeuri, palpitații, hiperhidroză, vărsături, durere abdominală)

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: Perforație gastro-intestinală (vezi pct. 4.4)

Frecvente: Vărsături

Foarte frecvente: Durere abdominală, greață, diaree, flatulență

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu: înțepătură, arsură, durere, înroșire, edem)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Un studiu la voluntari sănătoși a indicat asocierea hipotensiunii arteriale ortostatice cu o doză de 0,64 mg/kg, administrată în bolus intravenos.

În caz de supradozaj, semnele și simptomele de hipotensiune arterială ortostatică trebuie monitorizate și raportate unui medic. Inițierea tratamentului se va face după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Laxative , Antagoniști ai receptorilor opioizi periferici, codul ATC: A06AH01

Mecanism de acțiune

Bromura de metilnaltrexonă este un antagonist selectiv al legării opioidelor la receptorul mu. Studiile *in vitro* au indicat faptul că bromura de metilnaltrexonă este un antagonist al receptorului opioid mu (constanta de inhibare $[K_i] = 28$ nM), cu o potență de 8 ori mai mică pentru receptorii opioizi kappa ($K_i = 230$ nM) și o afinitate mult redusă pentru receptorii opioizi delta.

Fiind o amină cuaternară, bromura de metilnaltrexonă are o capacitate redusă de a traversa bariera hematoencefalică. Aceasta permite bromurii de metilnaltrexonă să funcționeze ca un antagonist

periferic al receptorului opioid mu în țesuturi cum sunt cele din tractul gastro-intestinal, fără să influențeze efectele analgezice asupra sistemului nervos central, mediate de opioide.

Eficacitate și siguranță clinică

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu durere cronică necauzată de cancer (doza de 12 mg)

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă în tratamentul constipației induse de opioide la pacienți cu durere cronică necauzată de cancer au fost demonstrate într-un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul 3356). În acest studiu, vârsta mediană a pacienților a fost de 49 ani (interval 23-83), 60% dintre aceștia fiind femei. Cei mai mulți dintre pacienți aveau un diagnostic primar de dursalgie.

Studiul 3356 a evaluat comparativ schemele de tratament cu durata de 4 săptămâni cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi și bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile față de administrarea placebo. Perioada în regim dublu-orb cu durata de 4 săptămâni a fost urmată de o perioadă în regim deschis, cu durata de 8 săptămâni, în care bromura de metilnaltrexonă urma să fie folosită la nevoie, dar nu mai frecvent de o dată pe zi. În perioada în regim dublu-orb au fost tratați în total 460 pacienți (bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi, n=150, bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile, n=148, placebo, n=162). Pacienții aveau antecedente de durere cronică necauzată de cancer și luau opioide în doze stabile de cel puțin echivalentul a 50 mg de morfină cu administrare orală, pe zi. Pacienții prezentau constipație indusă de opioide (<3 scaune fără medicație de urgență pe săptămână în perioada de selectare). Pacienților li s-a cerut să oprească toate tratamentele anterioare cu laxative.

Primul criteriu de evaluare final co-primar a fost reprezentat de proporția de pacienți cu scaun fără medicație de urgență (SFMU) în interval de 4 ore de la administrarea primei doze, iar cel de-al doilea criteriu de evaluare final a fost reprezentat de procentul de injecții cu substanță activă care a determinat apariția SFMU în interval de 4 ore, în timpul fazei în regim dublu-orb. Un SFMU a fost definit drept un scaun care s-a produs fără utilizarea laxativelor într-un interval anterior de 24 ore.

Proporția de pacienți la care s-a produs un SFMU în interval de 4 ore de la administrarea primei doze a fost de 34,2% în grupurile combinate cu tratament cu bromură de metilnaltrexonă, față de 9,9% în grupul cu placebo ($p < 0,001$). Procentul mediu la care bromura de metilnaltrexonă a determinat producerea SFMU în interval de 4 ore a fost de 28,9% și respectiv 30,2% pentru grupul cu administrare a dozei o dată pe zi și grupul cu administrare a dozei o dată la două zile, comparativ cu 9,4% și respectiv 9,3% pentru schemele cu administrare de placebo corespunzător ($p < 0,001$).

Criteriul de evaluare final secundar principal reprezentat de modificarea medie ajustată față de momentul inițial a numărului săptămânal de SFMU a fost de 3,1 în grupul de tratament cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi, 2,1 în grupul de tratament cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile și de 1,5 în grupul cu administrare de placebo, în perioada în regim dublu-orb cu durata de 4 săptămâni. Diferența de 1,6 SFMU pe săptămână dintre administrarea de bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi și placebo a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$) și semnificativă din punct de vedere clinic.

Un alt criteriu de evaluare final secundar a evaluat proporția de pacienți cu ≥ 3 SFMU pe săptămână în faza în regim dublu-orb cu durata de 4 săptămâni. Acesta a fost îndeplinit la 59% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat zilnic metilnaltrexonă 12 mg ($p < 0,001$ față de placebo), la 61% dintre pacienții la care aceasta s-a administrat o dată la două zile ($p < 0,001$ față de placebo) și la 38% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. O analiză suplimentară a evaluat procentul de pacienți la care s-au produs ≥ 3 SFMU complete pe săptămână și o creștere ≥ 1 SFMU complet pe săptămână în cel puțin 3 din cele 4 săptămâni de tratament. Acest criteriu de evaluare a fost îndeplinit la 28,7% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat zilnic metilnaltrexonă 12 mg ($p < 0,001$ față de placebo), la 14,9% dintre pacienții la care aceasta s-a administrat o dată la două zile ($p = 0,012$ față de placebo) și la 6,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Nu a existat nicio dovadă a vreunui efect diferit asupra siguranței sau eficacității în funcție de sex. Efectul rasei nu a putut fi analizat, deoarece populația studiului a fost predominant de rasă caucaziană (90%). Doza mediană zilnică de opioide nu a variat în mod semnificativ față de momentul inițial, nici la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici la pacienții la care s-a administrat placebo.

Nu au existat modificări relevante din punct de vedere clinic față de momentul inițial, în ceea ce privește scorurile pentru durere, nici la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici la pacienții la care s-a administrat placebo.

Utilizarea bromurii de metilnaltrexonă pentru tratarea constipației induse de opioide după 48 săptămâni nu a fost evaluată în studii clinice.

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă în tratamentul constipației induse de opioide la pacienți cărora li se administrează tratament paliativ au fost demonstrate în cadrul a două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. În aceste studii, valoarea mediană a vârstei subiecților a fost de 68 de ani (vârste aflate în intervalul 21 – 100 ani); 51 % dintre ei au fost de sex feminin. În ambele studii, pacienții aveau boli terminale în stadii avansate și o speranță de viață limitată, majoritatea cu un diagnostic principal de cancer incurabil; alte diagnostice principale au inclus BPOC/emfizem în stadiu terminal, boală cardiovasculară/insuficiență cardiacă, boală Alzheimer/demență, HIV/SIDA sau alte boli aflate în stadiu avansat. Înainte de screening, pacienții aveau constipație indusă de opioide, definită ca <3 scaune în ultima săptămână sau niciun scaun timp de >2 zile.

Studiul 301 a comparat cu placebo o doză unică, subcutanată, de bromură de metilnaltrexonă administrată în regim dublu-orb, de 0,15 mg/kg sau de 0,3 mg/kg. Doza administrată în regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de 4 săptămâni de tratament în regim deschis în care a fost permisă utilizarea bromurii de metilnaltrexonă după necesități, dar nu mai mult de 1 doză într-o perioadă de 24 de ore. Pacienții și-au menținut regimul lor uzual de laxative pe durata ambelor perioade de studiu. În perioada de studiu în regim dublu-orb au fost tratați un total de 154 de pacienți (47 cu bromură de metilnaltrexonă 0,15 mg/kg, 55 cu bromură de metilnaltrexonă 0,3 mg/kg, 52 cu placebo). Criteriul de evaluare final principal a fost proporția pacienților care au avut scaun fără administrarea medicației laxative de salvare în cele 4 ore după administrarea medicamentului de studiu în regim dublu-orb. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat o rată semnificativ mai mare a efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea dozei în regim dublu-orb (62 % pentru 0,15 mg/kg și 58 % pentru 0,3 mg/kg) față de pacienții tratați cu placebo (14 %); $p < 0,0001$ pentru fiecare doză, față de placebo.

Studiul 302 a comparat doze subcutanate, administrate în regim dublu-orb, de bromură de metilnaltrexonă, administrate la interval de două zile timp de două săptămâni, cu placebo. În prima săptămână (zilele 1, 3, 5, 7), pacienților li s-a administrat fie bromură de metilnaltrexonă 0,15 mg/kg, fie placebo. În cea de-a doua săptămână, doza atribuită unui pacient a putut fi crescută la 0,30 mg/kg dacă pacientul respectiv a prezentat 2 sau mai puține scaune fără medicație laxativă de salvare până în ziua 8. Doza atribuită pacientului a putut fi redusă în orice moment, în funcție de tolerabilitate. Au fost analizate datele provenite de la 133 de pacienți (62 tratați cu bromură de metilnaltrexonă, 71 tratați cu placebo). Au existat 2 criterii finale principale: proporția de pacienți care au avut tranzit intestinal fără a apela la medicația laxativă de salvare în cele 4 ore după administrarea primei doze de medicament de studiu și proporția de pacienți care au avut tranzit intestinal fără a apela la medicația laxativă de salvare în cele 4 ore după administrarea a cel puțin 2 din primele 4 doze ale medicamentului de studiu. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat o rată mai mare a efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea primei doze (48 %), față de pacienții cărora li s-a administrat placebo (16 %); $p < 0,0001$. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat, de asemenea, rate semnificativ mai mari ale efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea a cel puțin 2 din primele 4 doze (52 %), față de pacienții cărora li s-a administrat placebo (9 %); $p < 0,0001$. Consistența scaunului nu a fost semnificativ îmbunătățită la pacienții care au avut scaun moale la momentul inițial.

În niciunul dintre cele două studii nu au apărut date care să sugereze diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea în funcție de vârstă sau sex. Efectul rasei nu a putut fi analizat deoarece populația luată în studiu a fost predominant de rasă caucaziană (88 %).

Durabilitatea răspunsului a fost demonstrată în studiul 302, în care rata de răspuns la efectul laxativ a fost concordantă de la doza 1 până la doza 7, pe toată durata de 2 săptămâni a perioadei de studiu în regim dublu-orb.

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă au fost, de asemenea, demonstrate prin intermediul unei perioade de tratament în regim deschis, fiind administrată în cadrul studiului 301 din ziua 2 până în săptămâna 4, precum și în două extensii de studiu efectuate în regim deschis (301EXT și 302EXT), în care bromura de metilnaltrexonă a fost administrată după necesități, pe o perioadă de cel mult 4 luni (numai 8 pacienți au atins acest interval). Un total de 136, 21 și 82 de pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză în regim deschis în cadrul studiilor 301, 301EXT, respectiv 302EXT. Relistor a fost administrat la fiecare 3,2 zile (valoarea mediană a intervalului de dozare, cu un interval de 1-39 zile).

Rata răspunsului de tip laxativ s-a menținut pe toată durata extensiilor de studiu la acei pacienți care au continuat tratamentul.

În aceste studii nu s-a evidențiat nicio relație semnificativă între doza inițială de opioid și răspunsul de tip laxativ la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă. În plus, valoarea mediană a dozei zilnice de opioid nu a prezentat variații semnificative față de momentul inițial nici în cazul pacienților tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici în cel al pacienților cărora li s-a administrat placebo. Nu au existat modificări relevante clinic ale scorurilor de evaluare a durerii de la momentul inițial, nici în cazul pacienților tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici în cel al pacienților cărora li s-a administrat placebo.

Efecte asupra repolarizării cardiace

În cadrul unui studiu ECG dublu-orb, randomizat, desfășurat pe grupuri paralele, al unor doze unice de bromură de metilnaltrexonă (0,15, 0,30 și 0,50 mg/kg) administrate subcutanat la 207 voluntari sănătoși, nu a fost detectat niciun semnal de prelungire a segmentelor QT/QTc și niciun indiciu al unui efect asupra parametrilor secundari ECG sau asupra morfologiei traseului, prin comparație cu placebo și cu controlul pozitiv (400 mg moxifloxacină administrată oral).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bromura de metilnaltrexonă se absoarbe rapid, atingând concentrația plasmatică maximă (C_{max}) la aproximativ 0,5 ore după administrarea subcutanată. Valoarea C_{max} și cea a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc direct proporțional cu doza între 0,15 mg/kg și 0,5 mg/kg. Biodisponibilitatea absolută a dozei subcutanate de 0,30 mg/kg este de 82 % din cea a unei doze intravenoase de 0,30 mg/kg.

Distribuție

Bromura de metilnaltrexonă prezintă o distribuție moderată în țesuturi. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este de aproximativ 1,1 l/kg. La om, legarea bromurii de metilnaltrexonă de proteinele plasmatice se realizează în proporție minimă (între 11,0 % și 15,3 %), după cum este determinat de dializa la starea de echilibru.

Metabolizare

Cantitățile de metaboliți ai bromurii de metilnaltrexonă recuperate din excreții indică faptul că bromura de metilnaltrexonă este metabolizată într-o măsură mică la om. Principala cale de

metabolizare pare să fie conversia la izomerii metil-6-naltrexol și la sulfat de metilnaltrexonă. Fiecare dintre izomerii metil-6-naltrexol are o activitate antagonistă oarecum mai mică decât compusul de origine, și un nivel mic de expunere plasmatică, de aproximativ 8 % din cel al substanței medicamentoase. Sulfatul de metilnaltrexonă este un metabolit inactiv, prezent în plasmă la un nivel de aproximativ 25 % din cel al substanței medicamentoase. N-demetilarea bromurii de metilnaltrexonă cu producerea de naltrexonă nu este semnificativă, atingând 0,06 % din doza administrată.

Eliminare

Bromura de metilnaltrexonă se elimină în principal sub forma substanței active nemodificate. Aproximativ jumătate din doză este excretată în urină, iar o cantitate ceva mai mică prin fecale. Valoarea finală a timpului de înjumătățire plasmatică prin distribuție ($t_{1/2}$) este de aproximativ 8 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice ușoare și moderate asupra expunerii sistemice la bromură de metilnaltrexonă a fost studiat la câte 8 subiecți pentru fiecare din clasele A și B Child-Pugh, în comparație cu subiecți sănătoși. Rezultatele nu au indicat niciun efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra valorilor ASC și C_{max} ale bromurii de metilnaltrexonă. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii bromurii de metilnaltrexonă nu a fost studiat.

Insuficiența renală

În cadrul unui studiu la voluntari cu insuficiență renală în grade diferite cărora li s-a administrat o doză unică de 0,30 mg/kg de bromură de metilnaltrexonă, insuficiența renală a avut un efect important asupra excreției renale de bromură de metilnaltrexonă. Clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă a scăzut odată cu creșterea severității insuficienței renale. Insuficiența renală severă a scăzut clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă de 8 până la 9 ori; totuși, acest lucru a condus la o creștere de numai 2 ori a expunerii totale la bromură de metilnaltrexonă (ASC). Valoarea C_{max} nu s-a modificat semnificativ. Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesitau dializă.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici

În cadrul unui studiu în care s-au comparat profilurile farmacocinetice ale unei doze de 24 mg de bromură de metilnaltrexonă administrată intravenos, în doze unice și repetate, la subiecți sănătoși, tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, $n = 10$) și vârstnici (cu vârsta de cel puțin 65 de ani, $n = 10$), s-a constatat faptul că efectul vârstei asupra expunerii la bromură de metilnaltrexonă este minor. Valorile medii ale C_{max} și ASC la starea de echilibru au fost, în cazul vârstnicilor, de 545 ng/ml și 412 ng•ora/ml, cu aproximativ 8,1 % și 20 % mai mari decât valorile respective în cazul subiecților tineri. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Sex

Nu au fost observate diferențe semnificative între sexe.

Greutate corporală

O analiză integrată a datelor farmacocinetice obținute la subiecți sănătoși a indicat faptul că expunerea la bromură de metilnaltrexonă, dependentă de doză în mg/kg, a crescut odată cu creșterea greutății corporale. Media expunerii la bromură de metilnaltrexonă, la doza de 0,15 mg/kg, pe intervalul de

greutate corporală de 38 - 114 kg, a fost de 179 (variind între 139 și 240) ng•oră/ml. Pentru doza de 0,15 mg/kg, această expunere poate fi atinsă printr-o ajustare a dozei în funcție de intervale de greutate corporală, utilizând o doză de 8 mg pentru o greutate corporală între 38 și 62 kg și de 12 mg pentru o greutate corporală între 62 și 114 kg, ceea ce conduce la o medie a expunerii de 187 (variind între 148 și 220) ng•oră/ml. În plus, analiza a arătat faptul că dozele de 8 mg pentru o greutate corporală între 38 și 62 kg și de 12 mg pentru o greutate corporală între 62 și 114 kg corespund unor doze medii de 0,16 (variind între 0,21 și 0,13) mg/kg, respectiv de 0,16 (variind între 0,19 și 0,11) mg/kg, conform distribuției în funcție de greutatea corporală a pacienților care au participat la studiile 301 și 302.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. În cadrul unor studii non-clinice la câini au fost observate efecte cardiace (alungirea potențialului de acțiune în fibrele Purkinje sau prelungirea intervalului QTc). Mecanismul acestui efect nu este cunoscut; cu toate acestea, canalele ionilor de potasiu la om (hERG) nu par să fie implicate.

Injectiile subcutanate cu Relistor în doza de 150 mg/kg și zi au scăzut fertilitatea la șobolani. Dozele de cel mult 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat fertilitatea sau performanța reproductivă generală.

Nu a existat niciun indiciu de teratogenitate la șobolani sau iepuri. Administrarea unei doze de Relistor de 150/100 mg/kg și zi prin injectare subcutanată la șobolan a dus la scăderea greutății corporale a puilor; dozele de până la 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat travaliul, nașterea și nici supraviețuirea și creșterea puilor.

Bromura de metilnaltrexonă se excretă prin lapte la femelele de șobolan care alăptează.

Studiile au fost efectuate la șobolani și câini juvenili. După administrarea de bromură de metilnaltrexonă injectabil intravenos, șobolanii juvenili s-au dovedit a fi mai sensibili decât șobolanii adulți la toxicitatea asociată cu metilnaltrexona. La șobolanii juvenili cărora li s-a administrat bromură de metilnaltrexonă intravenos timp de 13 săptămâni, au apărut semne clinice adverse (convulsii și dificultate la respirație) la doze (≥ 3 mg/kg și zi) și expuneri (un nivel de expunere [ASC] de 5,4 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg), care erau mai mici decât cele care au determinat toxicitate similară la șobolanii adulți (20 mg/kg și zi). Nu au apărut efecte adverse la șobolanii juvenili la 1 mg/kg și zi sau la șobolanii adulți la 5 mg/kg și zi (la un nivel de expunere [ASC] de 1,6, respectiv 7,8 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg).

După administrarea de bromură de metilnaltrexonă injectabil intravenos timp de 13 săptămâni, a fost observată toxicitate similară asociată cu metilnaltrexona atât la câinii juvenili, cât și la câinii adulți. La câinii adulți și juvenili cărora li s-a administrat bromură de metilnaltrexonă în doză de 20 mg/kg și zi, au fost observate semne clinice care indică toxicitate la nivelul sistemului nervos central și prelungirea intervalului QTc. Nu au apărut efecte adverse la câinii juvenili sau la cei adulți, la doze de 5 mg/kg și zi (la un nivel de expunere [ASC] de 44 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Edetat de sodiu și calciu

Clorhidrat de glicină
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare seringă preumplută conține 0,4 ml de soluție injectabilă.

Seringă preumplută din sticlă de tip I transparentă cu ac din oțel inoxidabil, piston din plastic și capac rigid din polipropilenă pentru ac.

Ambalaje cu 4, 7, 8 și 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 iulie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 mai 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relistor 12 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg

Un ml soluție conține bromură de metilnaltrexonă 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție cu aspect limpede, incolor sau ușor gălbui, practic fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Relistor este indicat pentru tratamentul constipației induse de opioide, în cazurile în care răspunsul la tratamentul laxativ nu este suficient, la pacienți adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu durere cronică (cu excepția pacienților cu afecțiuni în stadiu avansat la care se administrează tratamente paliative)

Doza recomandată de bromură de metilnaltrexonă este de 12 mg (0,6 ml de soluție) pe cale subcutanată, la nevoie, cu administrarea a cel puțin 4 doze săptămânal, cel mult o dată pe zi (7 doze săptămânal).

La acești pacienți, tratamentul cu laxative uzuale trebuie oprit la începerea tratamentului cu Relistor (vezi pct. 5.1).

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat (pacienții la care se administrează tratamente paliative)

Doza recomandată de bromură de metilnaltrexonă este de 8 mg (0,4 ml de soluție) (pentru pacienții cu greutatea corporală de 38-61 kg) sau 12 mg (0,6 ml de soluție) (pentru pacienții cu greutatea corporală de 62-114 kg).

Modul de administrare uzual este de o singură doză la două zile. În funcție de situația clinică, administrarea dozelor se poate face și la intervale mai lungi de timp.

Numai în cazul în care nu au prezentat niciun răspuns (tranzit intestinal) la doza din ziua precedentă, pacienților li se pot administra două doze consecutive la interval de 24 de ore.

Pacienții cu greutatea corporală mai mică de 38 kg sau mai mare de 114 kg trebuie să utilizeze flacoane de Relistor, deoarece doza recomandată în mg/kg nu poate fi eliberată corect cu seringă preumplută.

La pacienții la care se administrează tratamente paliative, Relistor se adaugă la tratamentul laxativ uzual (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozelor în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza de bromură de metilnaltrexonă trebuie redusă de la 12 mg la 8 mg (0,4 ml de soluție) pentru pacienții având greutatea corporală în intervalul 62 - 114 kg. Pacienții cu insuficiență renală severă, a căror greutate corporală se află în afara intervalului 62 - 114 kg (vezi pct. 5.2) trebuie să reducă doza în mg/kg cu 50%. Acești pacienți trebuie să utilizeze flacoane Relistor, nu seringă preumplută. Nu există date referitoare la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, dializați, iar bromura de metilnaltrexonă nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară nicio ajustare a dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh), iar Relistor nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bromurii de metilnaltrexonă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Relistor se administrează prin injectare subcutanată.

Se recomandă să se practice rotația locurilor de injectare. Nu se recomandă efectuarea injectării în zone unde pielea este sensibilă, cu echimoze, roșie sau indurată. Zonele cu cicatrici sau vergeturi trebuie evitate.

Cele trei zone ale corpului recomandate pentru injectarea Relistor sunt coapsele, abdomenul și partea de sus a brațelor.

Injectarea Relistor se poate face indiferent de mese.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Din cauza potențialului de apariție a perforației gastro-intestinale, este contraindicată utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienții cu obstrucție gastro-intestinală mecanică cunoscută sau suspicionată, la pacienții care prezintă risc crescut de obstrucție recurentă sau la pacienții cu abdomen chirurgical acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Severitate și agravarea simptomelor

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat simptomele severe, persistente și/sau care se agravează.

În cazul în care intervine o diaree severă sau persistentă pe durata tratamentului, pacienții trebuie sfătuiți să nu continue tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă și să se adreseze medicului.

Constipație care nu este legată de utilizarea de opioide

Acțiunea bromurii de metilnaltrexonă a fost studiată la pacienți cu constipație indusă de opioide. Prin urmare, Relistor nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu constipație care nu este legată de utilizarea de opioide.

Instalarea rapidă a tranzitului intestinal

Datele provenite din studiile clinice sugerează faptul că tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă poate induce instalarea rapidă (în medie, în decurs de 30 până la 60 de minute) a tranzitului intestinal.

Durata tratamentului

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat

Tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă nu a fost studiat la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat, în studii clinice, mai mult de 4 luni și, prin urmare, trebuie utilizat pe o perioadă limitată (vezi pct. 5.1).

Insuficiență hepatică și renală

Bromura de metilnaltrexonă nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni gastro-intestinale (GI) și perforație GI

Bromura de metilnaltrexonă trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu leziuni cunoscute sau suspectate ale tractului gastro-intestinal.

Nu a fost studiată utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienți cu colostomie, cateter peritoneal, boală diverticulară activă sau fecalom. Prin urmare, Relistor trebuie administrat cu precauție la acești pacienți.

În perioada de după autorizare au fost raportate cazuri de perforație gastro-intestinală (GI) după utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la pacienții cu afecțiuni care pot fi asociate cu reducerea localizată sau difuză a integrității structurale a peretelui tractului gastro-intestinal (de exemplu, ulcer peptic, pseudo-obstrucție colonică (sindrom Ogilvie), boală diverticulară, neoplazii infiltrative la nivelul tractului gastro-intestinal sau metastaze peritoneale). Trebuie avut în vedere profilul general riscuri-beneficii când se utilizează bromura de metilnaltrexonă la pacienții cu aceste afecțiuni sau alte afecțiuni care ar putea duce la afectarea integrității peretelui tractului gastro-intestinal (de exemplu, boala Crohn). Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista apariția durerii abdominale severe, persistente sau care se agravează; administrarea bromurii de metilnaltrexonă trebuie întreruptă definitiv dacă apare acest simptom.

Întreruperea administrării opioidelor

Simptome similare sevrajului la întreruperea administrării opioidelor, inclusiv hiperhidroză, frisoane, vărsături, durere abdominală, palpitații și eritem facial, au apărut la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă. Pacienții care prezintă întreruperi ale barierei hematoencefalice pot prezenta un risc crescut de apariție a simptomelor similare sevrajului la întreruperea administrării opioidelor și/sau analgezie redusă. Trebuie avut în vedere acest lucru atunci când se prescrie bromura de metilnaltrexonă la astfel de pacienți.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bromura de metilnaltrexonă nu afectează parametrii farmacocinetici ai medicamentelor metabolizate de izoenzimele citocromului P450 (CYP). Bromura de metilnaltrexonă este metabolizată de izoenzimele CYP într-o proporție minimă. Studiile de metabolizare efectuate *in vitro* sugerează că bromura de metilnaltrexonă nu inhibă activitatea CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4, fiind în același timp un inhibitor slab al metabolizării unui model de substrat CYP2D6. În cadrul unui studiu clinic de interacțiune medicamentoasă la subiecți adulți sănătoși de sex

masculin, o doză subcutanată de 0,3 mg/kg de bromură de metilnaltrexonă nu a afectat semnificativ metabolizarea dextrometorfanului, un substrat al CYP2D6.

Potențialul de interacțiune medicamentoasă legată de transportorul de cationi organici (OCT) dintre bromura de metilnaltrexonă și un inhibitor al OCT a fost studiat la 18 subiecți sănătoși, prin compararea profilurilor farmacocinetice ale unei doze unice de bromură de metilnaltrexonă înainte și după administrarea de doze repetate de 400 mg cimetidină. Clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă s-a redus în urma administrării dozelor repetate de cimetidină (de la 31 l/oră la 18 l/oră). Pe de altă parte, reducerea clearance-ului total a fost mică (de la 107 l/oră la 95 l/oră). În consecință, nu a fost observată o modificare semnificativă a ASC pentru bromura de metilnaltrexonă, în plus față de C_{max} , înainte și după administrarea dozelor repetate de cimetidină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea bromurii de metilnaltrexonă la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Bromura de metilnaltrexonă nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bromura de metilnaltrexonă se excretă în laptele matern la om. Studiile la animale au indicat excreția bromurii de metilnaltrexonă în laptele matern. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu bromură de metilnaltrexonă va fi luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu bromură de metilnaltrexonă pentru femeie.

Fertilitatea

Injectiile subcutanate cu Relistor în doza de 150 mg/kg și zi au scăzut fertilitatea la șobolani. Dozele de cel mult 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile administrării unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat fertilitatea sau performanța reproductivă generală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bromura de metilnaltrexonă are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea amețeli, care pot avea un efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu medicamentul, întâlnite la pacienții expuși la bromură de metilnaltrexonă în toate fazele studiilor controlate față de placebo, au fost durerea abdominală, greața, diareea și flatulența. În general, aceste reacții au fost ușoare sau moderate.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Amețeli

Frecvente: Simptome similare sevrajului la întreruperea opioidelor (cum sunt frisoane, tremor, rinoree, piloerecție, bufeuri, palpitații, hiperhidroză, vărsături, durere abdominală)

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: Perforație gastro-intestinală (vezi pct. 4.4)

Frecvente: Vărsături

Foarte frecvente: Durere abdominală, greață, diaree, flatulență

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Reacții la locul injectării (de exemplu: înțepătură, arsură, durere, înroșire, edem),

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Un studiu la voluntari sănătoși a indicat asocierea hipotensiunii arteriale ortostatice cu o doză de 0,64 mg/kg, administrată în bolus intravenos.

În caz de supradozaj, semnele și simptomele de hipotensiune arterială ortostatică trebuie monitorizate și raportate unui medic. Inițierea tratamentului se va face după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Laxative, Antagoniști ai receptorilor opioizi periferici, codul ATC: A06AH01

Mecanism de acțiune

Bromura de metilnaltrexonă este un antagonist selectiv al legării opioidelor la receptorul mu. Studiile *in vitro* au indicat faptul că bromura de metilnaltrexonă este un antagonist al receptorului opioid mu (constanta de inhibare $[K_i] = 28 \text{ nM}$), cu o potență de 8 ori mai mică pentru receptorii opioizi kappa ($K_i = 230 \text{ nM}$) și o afinitate mult redusă pentru receptorii opioizi delta.

Fiind o amină cuaternară, bromura de metilnaltrexonă are o capacitate redusă de a traversa bariera hematoencefalică. Aceasta permite bromurii de metilnaltrexonă să funcționeze ca un antagonist periferic al receptorului opioid mu în țesuturi cum sunt cele din tractul gastro-intestinal, fără să influențeze efectele analgezice asupra sistemului nervos central, mediate de opioide.

Eficacitate și siguranță clinică

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu durere cronică necauzată de cancer

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă în tratamentul constipației induse de opioide la pacienți cu durere cronică necauzată de cancer au fost demonstrate într-un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul 3356). În acest studiu, vârsta mediană a pacienților a fost de 49 ani (interval 23-83), 60% dintre aceștia fiind femei. Cei mai mulți dintre pacienți aveau un diagnostic primar de dorsiălgie.

Studiul 3356 a evaluat comparativ schemele de tratament cu durată de 4 săptămâni cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi și bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile față de administrarea placebo. Perioada în regim dublu-orb cu durată de 4 săptămâni a fost urmată de o perioadă în regim deschis, cu durată de 8 săptămâni, în care bromura de metilnaltrexonă urma să fie folosită la nevoie, dar nu mai frecvent de o dată pe zi. În perioada în regim dublu-orb au fost tratați în total 460 pacienți (bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi, n=150, bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile, n=148, placebo, n=162). Pacienții aveau antecedente de durere cronică necauzată de cancer și luau opioide în doze stabile de cel puțin echivalentul a 50 mg de morfină cu administrare orală, pe zi. Pacienții prezentau constipație indusă de opioide (<3 scaune fără medicație de urgență pe săptămână în perioada de selectare). Pacienților li s-a cerut să oprească toate tratamentele anterioare cu laxative.

Primul criteriu de evaluare final co-primar a fost reprezentat de proporția de pacienți cu scaun fără medicație de urgență (SFMU) în interval de 4 ore de la administrarea primei doze, iar cel de-al doilea criteriu de evaluare final a fost reprezentat de procentul de injecții cu substanță activă care a determinat apariția SFMU în interval de 4 ore, în timpul fazei în regim dublu-orb. Un SFMU a fost definit drept un scaun care s-a produs fără utilizarea laxativelor într-un interval anterior de 24 ore.

Proporția de pacienți la care s-a produs un SFMU în interval de 4 ore de la administrarea primei doze a fost de 34,2% în grupurile combinate cu tratament cu bromură de metilnaltrexonă, față de 9,9% în grupul cu placebo ($p<0,001$). Procentul mediu la care bromura de metilnaltrexonă a determinat producerea SFMU în interval de 4 ore a fost de 28,9% și respectiv 30,2% pentru grupul cu administrare a dozei o dată pe zi și grupul cu administrare a dozei o dată la două zile, comparativ cu 9,4% și respectiv 9,3% pentru schemele cu administrare de placebo corespunzător ($p < 0,001$).

Criteriul de evaluare final secundar principal reprezentat de modificarea medie ajustată față de momentul inițial a numărului săptămânal de SFMU a fost de 3,1 în grupul de tratament cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi, 2,1 în grupul de tratament cu bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată la două zile și de 1,5 în grupul cu administrare de placebo, în perioada în regim dublu-orb cu durată de 4 săptămâni. Diferența de 1,6 SFMU pe săptămână dintre administrarea de bromură de metilnaltrexonă 12 mg o dată pe zi și placebo a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$) și semnificativă din punct de vedere clinic.

Un alt criteriu de evaluare final secundar a evaluat proporția de pacienți cu ≥ 3 SFMU pe săptămână în faza în regim dublu-orb cu durată de 4 săptămâni. Acesta a fost îndeplinit la 59% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat zilnic metilnaltrexonă 12 mg ($p<0,001$ față de placebo), la 61% dintre pacienții la care aceasta s-a administrat o dată la două zile ($p<0,001$ față de placebo) și la 38% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. O analiză suplimentară a evaluat procentul de pacienți la care s-au produs ≥ 3 SFMU complete pe săptămână și o creștere ≥ 1 SFMU complet pe săptămână în cel puțin 3 din cele 4 săptămâni de tratament. Acest criteriu de evaluare a fost îndeplinit la 28,7% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat zilnic metilnaltrexonă 12 mg ($p<0,001$ față de placebo), la 14,9% dintre pacienții la care aceasta s-a administrat o dată la două zile ($p=0,012$ față de placebo) și la 6,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Nu a existat nicio dovadă a vreunui efect diferit asupra siguranței sau eficacității în funcție de sex. Efectul rasei nu a putut fi analizat, deoarece populația studiului a fost predominant de rasă caucaziană (90%). Doza mediană zilnică de opioide nu a variat în mod semnificativ față de momentul inițial, nici la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici la pacienții la care s-a administrat placebo.

Nu au existat modificări relevante din punct de vedere clinic față de momentul inițial, în ceea ce privește scorurile pentru durere, nici la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici la pacienții la care s-a administrat placebo.

Utilizarea bromurii de metilnaltrexonă pentru tratarea constipației induse de opioide după 48 săptămâni nu a fost evaluată în studii clinice.

Constipație indusă de opioide la pacienți adulți cu afecțiuni în stadiu avansat

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă în tratamentul constipației induse de opioide la pacienți cărora li se administrează tratament paliativ au fost demonstrate în cadrul a două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. În aceste studii, valoarea mediană a vârstei subiecților a fost de 68 de ani (vârste aflate în intervalul 21 – 100 ani); 51 % dintre ei au fost de sex feminin. În ambele studii, pacienții aveau boli terminale în stadii avansate și o speranță de viață limitată, majoritatea cu un diagnostic principal de cancer incurabil; alte diagnostice principale au inclus BPOC/emfizem în stadiu terminal, boală cardiovasculară/insuficiență cardiacă, boală Alzheimer/demență, HIV/SIDA sau alte boli aflate în stadiu avansat. Înainte de screening, pacienții aveau constipație indusă de opioide, definită ca <3 scaune în ultima săptămână sau niciun scaun timp de >2 zile.

Studiul 301 a comparat cu placebo o doză unică, subcutanată, de bromură de metilnaltrexonă administrată în regim dublu-orb, de 0,15 mg/kg sau de 0,3 mg/kg. Doza administrată în regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de 4 săptămâni de tratament în regim deschis în care a fost permisă utilizarea bromurii de metilnaltrexonă după necesități, dar nu mai mult de 1 doză într-o perioadă de 24 de ore. Pacienții și-au menținut regimul lor uzual de laxative pe durata ambelor perioade de studiu. În perioada de studiu în regim dublu-orb au fost tratați un total de 154 de pacienți (47 cu bromură de metilnaltrexonă 0,15 mg/kg, 55 cu bromură de metilnaltrexonă 0,3 mg/kg, 52 cu placebo). Criteriul de evaluare final principal a fost proporția pacienților care au avut scaun fără administrarea medicației laxative de salvare în cele 4 ore după administrarea medicamentului de studiu în regim dublu-orb. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat o rată semnificativ mai mare a efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea dozei în regim dublu-orb (62 % pentru 0,15 mg/kg și 58 % pentru 0,3 mg/kg) față de pacienții tratați cu placebo (14 %); $p < 0,0001$ pentru fiecare doză, față de placebo.

Studiul 302 a comparat doze subcutanate, administrate în regim dublu-orb, de bromură de metilnaltrexonă, administrate la interval de două zile timp de două săptămâni, cu placebo. În prima săptămână (zilele 1, 3, 5, 7), pacienților li s-a administrat fie bromură de metilnaltrexonă 0,15 mg/kg, fie placebo. În cea de-a doua săptămână, doza atribuită unui pacient a putut fi crescută la 0,30 mg/kg dacă pacientul respectiv a prezentat 2 sau mai puține scaune fără medicație laxativă de salvare până în ziua 8. Doza atribuită pacientului a putut fi redusă în orice moment, în funcție de tolerabilitate. Au fost analizate datele provenite de la 133 de pacienți (62 tratați cu bromură de metilnaltrexonă, 71 tratați cu placebo). Au existat 2 criterii finale principale: proporția de pacienți care au avut tranzit intestinal fără a apela la medicația laxativă de salvare în cele 4 ore după administrarea primei doze de medicament de studiu și proporția de pacienți care au avut tranzit intestinal fără a apela la medicația laxativă de salvare în cele 4 ore după administrarea a cel puțin 2 din primele 4 doze ale medicamentului de studiu. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat o rată mai mare a efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea primei doze (48 %), față de pacienții cărora li s-a administrat placebo (16 %); $p < 0,0001$. Pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă au prezentat, de asemenea, rate semnificativ mai mari ale efectului laxativ în cele 4 ore după administrarea a cel puțin 2 din primele 4 doze (52 %), față de pacienții cărora li s-a administrat placebo (9 %); $p < 0,0001$. Consistența scaunului nu a fost semnificativ îmbunătățită la pacienții care au avut scaun moale la momentul inițial.

În niciunul dintre cele două studii nu au apărut date care să sugereze diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea în funcție de vârstă sau sex. Efectul rasei nu a putut fi analizat deoarece populația luată în studiu a fost predominant de rasă caucaziană (88 %).

Durabilitatea răspunsului a fost demonstrată în studiul 302, în care rata de răspuns la efectul laxativ a fost concordantă de la doza 1 până la doza 7, pe toată durata de 2 săptămâni a perioadei de studiu în regim dublu-orb.

Eficacitatea și siguranța bromurii de metilnaltrexonă au fost, de asemenea, demonstrate prin intermediul unei perioade de tratament în regim deschis, fiind administrată în cadrul studiului 301 din ziua 2 până în săptămâna 4, precum și în două extensii de studiu efectuate în regim deschis (301EXT și 302EXT), în care bromura de metilnaltrexonă a fost administrată după necesități, pe o perioadă de cel mult 4 luni (numai 8 pacienți au atins acest interval). Un total de 136, 21 și 82 de pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză în regim deschis în cadrul studiilor 301, 301EXT, respectiv 302EXT. Relistor a fost administrat la fiecare 3,2 zile (valoarea mediană a intervalului de dozare, cu un interval de 1-39 zile).

Rata răspunsului de tip laxativ s-a menținut pe toată durata extensiilor de studiu la acei pacienți care au continuat tratamentul.

În aceste studii nu s-a evidențiat nicio relație semnificativă între doza inițială de opioid și răspunsul de tip laxativ la pacienții tratați cu bromură de metilnaltrexonă. În plus, valoarea mediană a dozei zilnice de opioid nu a prezentat variații semnificative față de momentul inițial nici în cazul pacienților tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici în cel al pacienților cărora li s-a administrat placebo. Nu au existat modificări relevante clinic ale scorurilor de evaluare a durerii de la momentul inițial, nici în cazul pacienților tratați cu bromură de metilnaltrexonă, nici în cel al pacienților cărora li s-a administrat placebo.

Efecte asupra repolarizării cardiace

În cadrul unui studiu ECG dublu-orb, randomizat, desfășurat pe grupuri paralele, al unor doze unice de bromură de metilnaltrexonă (0,15, 0,30 și 0,50 mg/kg) administrate subcutanat la 207 voluntari sănătoși, nu a fost detectat niciun semnal de prelungire a segmentelor QT/QTc și niciun indiciu al unui efect asupra parametrilor secundari ECG sau asupra morfologiei traseului, prin comparație cu placebo și cu controlul pozitiv (400 mg moxifloxacină administrată oral).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bromura de metilnaltrexonă se absoarbe rapid, atingând concentrația plasmatică maximă (C_{max}) la aproximativ 0,5 ore după administrarea subcutanată. Valoarea C_{max} și cea a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) cresc direct proporțional cu doza între 0,15 mg/kg și 0,5 mg/kg. Biodisponibilitatea absolută a dozei subcutanate de 0,30 mg/kg este de 82 % din cea a unei doze intravenoase de 0,30 mg/kg.

Distribuție

Bromura de metilnaltrexonă prezintă o distribuție moderată în țesuturi. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este de aproximativ 1,1 l/kg. La om, legarea bromurii de metilnaltrexonă de proteinele plasmatică se realizează în proporție minimă (între 11,0 % și 15,3 %), după cum este determinat de dializa la starea de echilibru.

Metabolizare

Cantitățile de metaboliți ai bromurii de metilnaltrexonă recuperate din excreții indică faptul că bromura de metilnaltrexonă este metabolizată într-o măsură mică la om. Principala cale de metabolizare pare să fie conversia la izomerii metil-6-naltrexol și la sulfat de metilnaltrexonă. Fiecare dintre izomerii metil-6-naltrexol are o activitate antagonistă oarecum mai mică decât compusul de origine, și un nivel mic de expunere plasmatică, de aproximativ 8 % din cel al substanței medicamentoase. Sulfatul de metilnaltrexonă este un metabolit inactiv, prezent în plasmă la un nivel

de aproximativ 25 % din cel al substanței medicamentoase. N-demetilarea bromurii de metilnaltrexonă cu producerea de naltrexonă nu este semnificativă, atingând 0,06 % din doza administrată.

Eliminare

Bromura de metilnaltrexonă se elimină în principal sub forma substanței active nemodificate. Aproximativ jumătate din doză este excretată în urină, iar o cantitate ceva mai mică prin fecale. Valoarea finală a timpului de înjumătățire plasmatică prin distribuție ($t_{1/2}$) este de aproximativ 8 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice ușoare și moderate asupra expunerii sistemice la bromură de metilnaltrexonă a fost studiat la câte 8 subiecți pentru fiecare din clasele A și B Child-Pugh, în comparație cu subiecți sănătoși. Rezultatele nu au indicat niciun efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra valorilor ASC și C_{max} ale bromurii de metilnaltrexonă. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii bromurii de metilnaltrexonă nu a fost studiat.

Insuficiența renală

În cadrul unui studiu la voluntari cu insuficiență renală în grade diferite cărora li s-a administrat o doză unică de 0,30 mg/kg de bromură de metilnaltrexonă, insuficiența renală a avut un efect important asupra excreției renale de bromură de metilnaltrexonă. Clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă a scăzut odată cu creșterea severității insuficienței renale. Insuficiența renală severă a scăzut clearance-ul renal al bromurii de metilnaltrexonă de 8 până la 9 ori; totuși, acest lucru a condus la o creștere de numai 2 ori a expunerii totale la bromură de metilnaltrexonă (ASC). Valoarea C_{max} nu s-a modificat semnificativ. Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesitau dializă.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici

În cadrul unui studiu în care s-au comparat profilurile farmacocinetice ale unei doze de 24 mg de bromură de metilnaltrexonă administrată intravenos, în doze unice și repetate, la subiecți sănătoși, tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, $n = 10$) și vârstnici (cu vârsta de cel puțin 65 de ani, $n = 10$), s-a constatat faptul că efectul vârstei asupra expunerii la bromură de metilnaltrexonă este minor. Valorile medii ale C_{max} și ASC la starea de echilibru au fost, în cazul vârstnicilor, de 545 ng/ml și 412 ng•oră/ml, cu aproximativ 8,1 % și 20 % mai mari decât valorile respective în cazul subiecților tineri. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Sex

Nu au fost observate diferențe semnificative între sexe.

Greutate corporală

O analiză integrată a datelor farmacocinetice obținute la subiecți sănătoși a indicat faptul că expunerea la bromură de metilnaltrexonă, dependentă de doză în mg/kg, a crescut odată cu creșterea greutății corporale. Media expunerii la bromură de metilnaltrexonă, la doza de 0,15 mg/kg, pe intervalul de greutate corporală de 38 - 114 kg, a fost de 179 (variind între 139 și 240) ng•oră/ml. Pentru doza de 0,15 mg/kg, această expunere poate fi atinsă printr-o ajustare a dozei în funcție de intervale de greutate corporală, utilizând o doză de 8 mg pentru o greutate corporală între 38 și 62 kg și de 12 mg pentru o greutate corporală între 62 și 114 kg, ceea ce conduce la o medie a expunerii de 187 (variind între 148

și 220) ng•oră/ml. În plus, analiza a arătat faptul că dozele de 8 mg pentru o greutate corporală între 38 și 62 kg și de 12 mg pentru o greutate corporală între 62 și 114 kg corespund unor doze medii de 0,16 (variind între 0,21 și 0,13) mg/kg, respectiv de 0,16 (variind între 0,19 și 0,11) mg/kg, conform distribuției în funcție de greutatea corporală a pacienților care au participat la studiile 301 și 302.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. În cadrul unor studii non-clinice la câini au fost observate efecte cardiace (alungirea potențialului de acțiune în fibrele Purkinje sau prelungirea intervalului QTc). Mecanismul acestui efect nu este cunoscut; cu toate acestea, canalele ionilor de potasiu la om (hERG) nu par să fie implicate.

Injectiile subcutanate cu Relistor în doza de 150 mg/kg și zi au scăzut fertilitatea la șobolani. Dozele de cel mult 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat fertilitatea sau performanța reproductivă generală.

Nu a existat niciun indiciu de teratogenitate la șobolani sau iepuri. Administrarea unei doze de Relistor de 150/100 mg/kg și zi prin injectare subcutanată la șobolan a dus la scăderea greutății corporale a puilor; dozele de până la 25 mg/kg și zi (generând un nivel de expunere [ASC] de 18 ori mai mare decât cel prezent la om în condițiile unei doze subcutanate de 0,3 mg/kg) nu au afectat travaliul, nașterea și nici supraviețuirea și creșterea puilor.

Bromura de metilnaltrexonă se excretă prin lapte la femelele de șobolan care alăptează.

Studiile au fost efectuate la șobolani și câini juvenili. După administrarea de bromură de metilnaltrexonă injectabil intravenos, șobolanii juvenili s-au dovedit a fi mai sensibili decât șobolanii adulți la toxicitatea asociată cu metilnaltrexona. La șobolanii juvenili cărora li s-a administrat bromură de metilnaltrexonă intravenos timp de 13 săptămâni, au apărut semne clinice adverse (convulsii și dificultate la respirație) la doze (≥ 3 mg/kg și zi) și expuneri (un nivel de expunere [ASC] de 5,4 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg), care erau mai mici decât cele care au determinat toxicitate similară la șobolanii adulți (20 mg/kg și zi). Nu au apărut efecte adverse la șobolanii juvenili la 1 mg/kg și zi sau la șobolanii adulți la 5 mg/kg și zi (la un nivel de expunere [ASC] de 1,6, respectiv 7,8 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg).

După administrarea de bromură de metilnaltrexonă injectabil intravenos timp de 13 săptămâni, a fost observată toxicitate similară asociată cu metilnaltrexona atât la câinii juvenili, cât și la câinii adulți. La câinii adulți și juvenili cărora li s-a administrat bromură de metilnaltrexonă în doză de 20 mg/kg și zi, au fost observate semne clinice care indică toxicitate la nivelul sistemului nervos central și prelungirea intervalului QTc. Nu au apărut efecte adverse la câinii juvenili sau la cei adulți, la doze de 5 mg/kg și zi (la un nivel de expunere [ASC] de 44 ori mai mare decât cel prezent la adulții umani în condițiile unei doze subcutanate de 0,15 mg/kg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Edetat de sodiu și calciu

Clorhidrat de glicină

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare seringă preumplută conține 0,4 ml de soluție injectabilă.

Seringă preumplută din sticlă de tip I transparentă cu ac din oțel inoxidabil, piston din plastic și capac rigid din polipropilenă pentru ac.

Ambalaje cu 4, 7, 8 și 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 iulie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 mai 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIA SECUNDARĂ (FORMA DE PREZENTARE: FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 12 mg/0,6 ml soluție injectabilă

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg.

Un ml soluție conține bromură de metilnaltrexonă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

1 flacon a 0,6 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIA SECUNDARĂ (FORMA DE PREZENTARE: FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 12 mg/0,6 ml soluție injectabilă

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg.

Un ml soluție conține bromură de metilnaltrexonă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

2 flacoane a câte 0,6 ml

2 seringi sterile a câte 1 ml cu ac pentru injecție retractabil

4 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIA SECUNDARĂ (FORMA DE PREZENTARE: FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 12 mg/0,6 ml soluție injectabilă

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg.

Un ml soluție conține bromură de metilnaltrexonă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

7 flacoane a câte 0,6 ml

7 seringi sterile a câte 1 ml cu ac pentru injecție retractabil

14 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/003

13. SEIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 8 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 0,4 ml conține bromură de metilnaltrexonă 8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 8 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 0,4 ml conține bromură de metilnaltrexonă 8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

7 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 8 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 0,4 ml conține bromură de metilnaltrexonă 8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

8 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 8 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 0,4 ml conține bromură de metilnaltrexonă 8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

10 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 12 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 12 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

7 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 12 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

8 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Relistor 12 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

10 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/463/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXTUL DE PE ETICHETA CAPACULUI TĂVIȚEI (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relistor 12 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bausch Health Ireland Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare subcutanată (s.c.)

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

0,6 ml soluție (12 mg bromură de metilnaltrexonă)

A se citi prospectul înainte de utilizare.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Relistor 8 mg Injecție
Bromură de metilnaltrexonă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXTUL DE PE ETICHETA CAPACULUI TĂVIȚEI (FORMA DE PREZENTARE: SERINGĂ PREUMPLUTĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relistor 8 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Bromură de metilnaltrexonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bausch Health Ireland Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Uz subcutanat (s.c.)

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

0,4 ml soluție (8 mg bromură de metilnaltrexonă)

A se citi prospectul înainte de utilizare.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Relistor 12 mg Injecție
Bromură de metilnaltrexonă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXTUL DE PE ETICHETA CUTIEI INTERMEDIARE (FORMA DE PREZENTARE: FLACON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relistor 12 mg/0,6 ml soluție injectabilă

Bromură de metilnaltrexonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bausch Health Ireland Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Acul seringii se retrage după utilizare

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Relistor 12 mg/0,6 ml soluție injectabilă
Bromură de metilnaltrexonă
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml soluție (12 mg bromură de metilnaltrexonă)

6. ALTE INFORMAȚII

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Relistor 12 mg/0,6 ml soluție injectabilă Bromură de metilnaltrexonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Relistor și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Relistor
3. Cum să utilizați Relistor
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Relistor
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Relistor și pentru ce se utilizează

Relistor conține o substanță activă numită bromură de metilnaltrexonă, care acționează prin blocarea reacțiilor adverse gastro-intestinale ale medicamentelor analgezice opioide care afectează intestinul.

Acesta tratează constipația provocată de medicamentele pentru durere moderată până la severă, denumite opioide (de exemplu: morfina sau codeina). Se utilizează la pacienți când alte medicamente pentru constipație, denumite laxative, nu au funcționat suficient de bine. Opioidul este prescris de medicul dumneavoastră. Atunci când începeți să utilizați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va spune când să încetați sau să continuați să luați laxativele dumneavoastră obișnuite.

Acest medicament este destinat utilizării de către adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Relistor

Nu utilizați Relistor

- dacă sunteți alergic la bromura de metilnaltrexonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă dumneavoastră știți sau medicul dumneavoastră știe că ați avut sau aveți tranzitul intestinal obstrucționat sau că aveți intestinul într-o situație în care este nevoie de intervenție chirurgicală imediată (diagnosticată de către medicul dumneavoastră).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Relistor, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Dacă aveți simptome severe la nivelul stomacului, care persistă sau care se agravează, contactați-vă medicul imediat, deoarece acestea pot fi simptome ale unei găuri care apare în peretele intestinal (perforație intestinală). Vezi punctul 4.
- Dacă aveți boala Crohn sau ulcere gastro-intestinale.
- Dacă vă simțiți rău, vărsați, aveți frisoane, transpirați, vă doare stomacul și/sau aveți bătăi rapide de inimă după ce luați Relistor, discutați cu medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți probleme severe cu ficatul sau rinichii.

- Dacă faceți diaree (scaune apoase frecvente) severă sau persistentă, întrerupeți tratamentul și contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- Este important să vă aflați lângă o toaletă și să beneficiați de asistență, dacă e necesar, deoarece tranzitul intestinal poate începe în decurs de 30 de minute după injectarea medicamentului.
- Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri de stomac care persistă, greață (senzație de rău) sau vărsături (stare de rău), nou apărute sau care se agravează.
- De asemenea, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți o colostomie, un tub în abdomen (cateter peritoneal) sau suferiți de boală diverticulară ori fecalom, deoarece acest medicament trebuie utilizat cu precauție în astfel de situații.
- Dacă vi se administrează tratament de susținere pentru afecțiune în stadiu avansat, acest medicament va fi utilizat numai o perioadă limitată de timp, care nu va depăși de obicei 4 luni.
- Acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu constipație care nu este legată de utilizarea de opioide. Dacă ați suferit de constipație înainte de a fi în situația să luați opioide (pentru durere), vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu se cunosc riscurile și beneficiile potențiale.

Relistor împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă permită să luați alte medicamente, inclusiv din cele utilizate pentru constipație.

Sarcina și alăptarea

Efectele bromurii de metilnaltrexonă asupra femeilor gravide nu sunt cunoscute. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Relistor în cazul în care sunteți gravidă.

Femeile care utilizează acest medicament nu trebuie să alăpteze, deoarece nu se cunoaște dacă bromura de metilnaltrexonă trece în laptele matern la om.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Amețelile reprezintă o reacție adversă frecventă la acest medicament. Acest lucru poate avea efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Relistor

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Relistor

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru pacienții cu durere de lungă durată (cu excepția pacienților la care se administrează tratament de susținere pentru afecțiune în stadiu avansat) este de 12 mg de bromură de metilnaltrexonă (0,6 ml de soluție), administrată sub forma unei injecții sub piele, la nevoie, dar administrată de cel puțin 4 ori pe săptămână și cel mult o dată pe zi (de 7 ori pe săptămână).

Doza recomandată pentru pacienții la care se administrează tratament de susținere pentru afecțiune în stadiu avansat este de 8 mg bromură de metilnaltrexonă (0,4 ml de soluție) pentru pacienții cu greutate corporală de 38-61 kg sau 12 mg (0,6 ml de soluție) pentru pacienții cu greutate corporală de 62-

114 kg. Doza este administrată la fiecare 48 de ore (la fiecare două zile), sub forma unei injecții sub piele.

Medicul dumneavoastră vă va stabili doza.

Acest medicament este administrat printr-o injecție sub piele (prin injecție subcutanată) fie (1) în partea de sus a piciorului (coapsă), fie (2) la nivelul abdomenului (stomacului), fie (3) în partea de sus a brațului (dacă nu este auto-injectat). (Vezi INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARAREA ȘI ADMINISTRAREA INECȚIEI CU RELISTOR, la sfârșitul acestui prospect.)

Deoarece puteți avea tranzit intestinal în decurs de câteva minute până la câteva ore de la injectare, se recomandă să aveți în apropiere o toaletă sau o ploscă.

Dacă utilizați mai mult Relistor decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult din acest medicament decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie administrând mai mult de o injecție la 24 de ore), este posibil să simțiți amețeli când vă ridicați în picioare, prin urmare spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați Relistor

Dacă ați uitat o doză, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul cât mai curând posibil. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Relistor

Trebuie să discutați cu un medic sau un farmacist dacă doriți să încetați utilizarea acestui medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La pacienții care au utilizat Relistor s-au raportat cazuri de apariție a unei găuri în peretele intestinului (perforație gastro-intestinală). Din datele disponibile nu se cunoaște cât de des se întâmplă acest lucru. Dacă apare o durere de stomac care este severă sau nu dispare, nu mai luați acest medicament și contactați imediat medicul.

Reacțiile adverse următoare sunt foarte frecvente și pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane. Dacă manifestați vreuna dintre aceste reacții adverse, care fie sunt severe, fie nu dispar, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră:

- Durere abdominală (durere de stomac)
- Greață (senzație de rău)
- Diaree (scaune apoase frecvente)
- Flatulență (vânturi)

Alte reacții frecvente care pot afecta până la 1 din 10 persoane sunt:

- Amețeli (senzație de vertij)

- Simptome similare sevrajului la întreruperea opioidelor (oricare dintre următoarele: senzație de frig, tremurat, secreții nazale, transpirații, ridicarea părului pe piele, înroșirea feței, puls rapid)
- Reacții la locul injectării (de exemplu: înțepătură, arsură, durere, înroșire, edem)
- Vărsături

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Relistor

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Utilizați acest medicament numai dacă soluția este limpede și incoloră sau ușor gălbuie, și nu conține flocoane sau particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Relistor

- Substanța activă este bromura de metilnaltrexonă. Fiecare flacon a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg. Un ml soluție conține bromură de metilnaltrexonă 20 mg.
- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Relistor și conținutul ambalajului

Relistor este o soluție injectabilă. Este limpede, incoloră sau ușor gălbuie și nu conține flocoane sau particule.

Fiecare flacon conține 0,6 ml soluție.

Ambalajele cu mai mult de un flacon conțin cutii interioare care includ un flacon, o seringă pentru injectare a 1 ml cu ac retractabil și 2 tampoane cu alcool sanitar.

Sunt disponibile următoarele tipuri de ambalaje:

Flacon unic

Ambalaj conținând 2 flacoane, 2 seringi cu ac pentru injecție retractabil și 4 tampoane cu alcool (adică, 2 cutii interioare).

Ambalaj conținând 7 flacoane, 7 seringi cu ac pentru injecție retractabil și 14 tampoane cu alcool (adică, 7 cutii interioare).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

LISTĂ DE VERIFICARE PACIENT

Această secțiune conține întrebări importante la care va trebui să răspundeți înainte de a lua Relistor, precum și în timpul tratamentului cu Relistor.

Dacă pe parcursul tratamentului cu acest medicament răspunsul dumneavoastră este Nu la oricare dintre întrebările următoare, contactați-vă medicul, asistenta medicală sau farmacistul.

1. Primiți terapie opioidă (de exemplu morfină sau codeină) pentru boala dumneavoastră?
2. Au trecut 48 ore sau mai mult de la ultimul tranzit intestinal?
3. Sunteți familiarizat cu tehnica autoinjectării sau ați discutat cu medicul dumneavoastră (sau cu asistenta medicală sau farmacistul)?
4. Aveți o mobilitate suficientă pentru a ajunge la toaletă, sau aveți un îngrijitor care vă poate ajuta?
5. Aveți un număr de contact al asistentei comunitare sau al centrului sanitar?

INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARAREA ȘI ADMINISTRAREA INECȚIEI CU RELISTOR

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

Introducere

Pasul 1: Pregătirea pentru injectare

Pasul 2: Pregătirea seringii de injectare

Pasul 3: Alegerea și pregătirea locului de injectare

Pasul 4a: Injectarea Relistor cu ajutorul unui ambalaj conținând seringă de injectare cu ac pentru injecție retractabil

Pasul 4b: Injectarea Relistor cu ajutorul unei seringi de injectare și a unui ac pentru injecție standard

Pasul 5 Eliminarea materialelor

Introducere

Instrucțiunile de mai jos explică modul de injectare a Relistor. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnicile de auto-administrare. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de administrare a injecției. Această injecție nu trebuie amestecată în aceeași seringă cu niciun alt medicament.

Veți putea primi fie un ambalaj conținând o cutie interioară cu toate cele necesare pentru injectare, fie numai un flacon. Dacă primiți numai flaconul, va trebui să faceți rost de tampoane cu alcool și de seringă de injectare.

Pasul 1: Pregătirea pentru injectare

1. Alegeți o suprafață de lucru plană, curată, bine luminată, pe care puteți așeza conținutul cutiei de Relistor. Asigurați-vă că v-ați rezervat un interval adecvat de timp pentru a efectua injecția.
2. Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun.



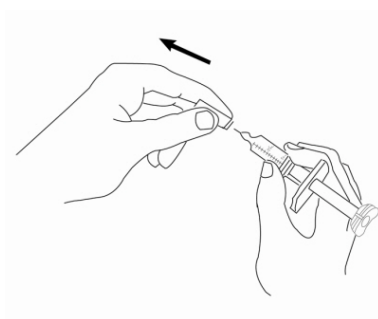
3. Adunați materialele care vă vor fi necesare pentru injectare. Acestea includ flaconul de Relistor, o seringă pentru injectare de 1 ml (cu sau fără ac retractabil), 2 tampoane cu alcool și un tampon de vată sau o bucată de tifon.
4. Asigurați-vă că soluția din flacon este limpede și incoloră până la palid-gălbui, și nu conține flocoane sau particule. Dacă soluția nu este limpede și incoloră până la palid-gălbui sau dacă conține particule vizibile, nu o utilizați. Contactați farmacistul, asistenta medicală sau medicul dumneavoastră pentru asistență.

Pasul 2: Pregătirea seringii de injectare

1. Scoateți capacul de protecție din plastic al flaconului.



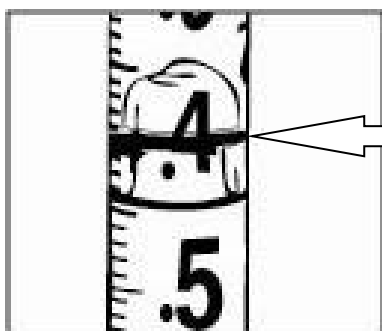
2. Ștergeți dopul de cauciuc al flaconului cu un tampon cu alcool și puneți flaconul pe suprafața plană de lucru. Asigurați-vă că nu atingeți dopul de cauciuc din nou.
3. Luați seringă de pe suprafața de lucru. Țineți corpul seringii cu o mână și îndepărtați capacul acului prin tragere. Puneți capacul acului înapoi pe suprafața de lucru. NU atingeți acul și nu permiteți ca acesta să intre în contact cu vreo suprafață.



Trageți cu atenție de pistonul seringii înapoi fie până la marcajul de 0,4 ml pentru 8 mg de Relistor, fie până la marcajul de 0,6 ml pentru 12 mg de Relistor. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vă va indica ce doză a fost prescrisă pentru dumneavoastră și cât de des trebuie administrată. Pentru pacienții la care se administrează tratament de susținere pentru afecțiune în stadiu avansat, dozele uzuale sunt indicate în tabelul de mai jos. Doza este în mod normal administrată la fiecare 48 de ore (la fiecare două zile) sub formă de injecție subcutanată.

<u>Greutatea pacientului în kg</u>	<u>Umpleți seringă la nivelul de ml (doză)</u>
Mai puțin de 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0,4 ml (8 mg)
62-114 kg	0,6 ml (12 mg)
Mai puțin de 114 kg	0,15 mg/kg

Pentru pacienții cu durere de lungă durată (cu excepția pacienților la care se administrează tratament de susținere pentru afecțiune în stadiu avansat) umpleți seringă până la semnul de 0,6 ml, pentru 12 mg de Relistor.



Trageți cu atenție de piston pentru a corecta nivelul de pe seringă (de ex. 0,4 ml dacă vi s-au prescris 8 mg)

4. Introduceți acul direct prin centrul dopului de cauciuc al flaconului cu RELISTOR. Nu îl introduceți înclinat pentru a nu îndoi sau rupe acul. Țineți cu cealaltă mână flaconul pe suprafața de lucru pentru ca acesta să nu alunece. Veți simți o ușoară rezistență atunci când acul trece prin dop. Asigurați-vă că vârful acului se află în flacon.

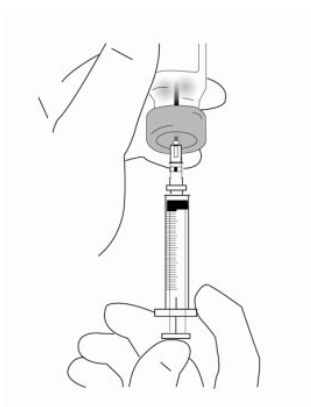


5. Pentru a scoate aerul din seringă, împingeți încet pistonul în jos pentru a injecta aerul în flaconul.



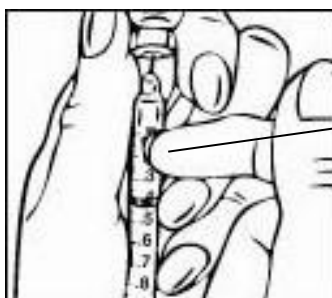
6. Dacă utilizați seringă de injectare furnizată cu ac retractabil, **NU ÎMPINGEȚI PISTONUL ÎN JOS PÂNĂ LA CAPĂT**. Aveți grijă să nu mai împingeți pistonul atunci când simțiți o rezistență. Dacă împingeți pistonul până la capăt veți auzi un sunet de tip 'click'. Acesta va anunța faptul că mecanismul de siguranță a fost activat, iar acul se va retrage în seringă. În acest caz eliminați produsul și reluați procesul utilizând un alt flacon și o altă seringă.

Cu acul aflat în flacon, întoarceți flaconul cu susul în jos. Țineți seringă la nivelul ochilor pentru a putea vedea marcasele de dozare și asigurați-vă că vârful acului se află în permanență în lichid. Trageți lent pistonul în jos până la marcajul de 0,4 ml sau 0,6 ml de pe seringă sau conform instrucțiunilor, în funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist. Este posibil să vedeți o cantitate de lichid sau bule în interiorul flaconului, atunci când seringă este umplută corespunzător. Acest lucru este normal.



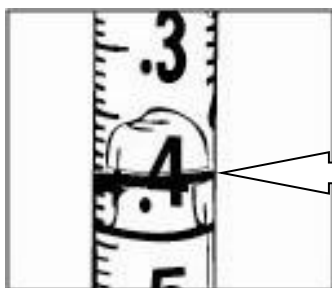
7. Cu acul încă introdus în flaconul aflat cu susul în jos, verificați dacă există bule de aer în seringă. Loviți ușor seringă pentru a face ca bulele să urce către partea de sus a seringii; nu uitați să continuați să țineți flaconul și seringă. Împingeți încet pistonul în sus până când bulele de aer

sunt eliminate. Dacă împingeți din greșeală soluție înapoi în flacon, trageți încet de piston înapoi pentru a retrage cantitatea corectă de soluție înapoi în seringă. Ca urmare a structurii de siguranță a seringii, o mică bulă de aer se poate opune eliminării. Nu trebuie să vă îngrijoreze acest aspect deoarece nu va afecta acuratețea dozei și nu va constitui un risc pentru sănătatea dumneavoastră.



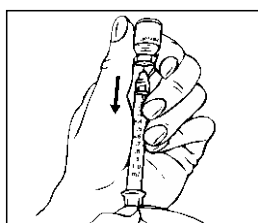
Bateți cu degetul în seringă cu vârful în sus și scoateți afară bulele de aer cu pistonul

8. Asigurați-vă întotdeauna că în seringă se află doza corectă. În cazul unor eventuale dubii, contactați-vă medicul, asistenta medicală sau farmacistul.



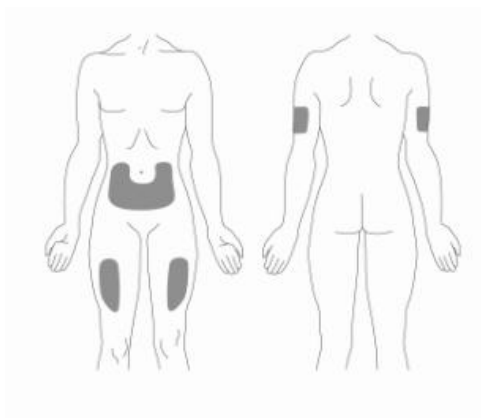
Asigurați-vă că în seringă aveți nivelul corect al dozei (de ex. 0,4 ml dacă vi s-au prescris 8 mg).

9. Scoateți seringă și acul din flaconul. Acul trebuie să rămână atașat la seringă. Nu atingeți acul și nu permiteți ca acesta să atingă vreo suprafață. După ce trageți medicamentul în seringă, acesta trebuie utilizat în interval de 24 de ore, deoarece Relistor este afectat de lumină și este posibil să nu acționeze corespunzător dacă este lăsat în seringă mai mult de 24 de ore.



Pasul 3: Alegerea și pregătirea locului de injectare

1. Cele trei zone ale corpului recomandate pentru injectarea Relistor: (1) partea de sus a piciorului (coapsă), (2) abdomenul (stomacul) și (3) partea de sus a brațului (numai în cazul injectării de altă persoană).

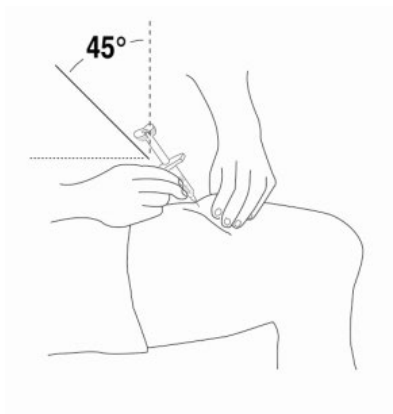


2. Se recomandă să se schimbe locul de injectare la fiecare injectare. Evitați să faceți o injecție exact în același loc în care a fost făcută injecția precedentă. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.
3. Pentru a pregăti zona de piele în care urmează să fie injectat Relistor, ștergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool. **NU MAI ATINGEȚI ACEASTĂ ZONĂ ÎNAINTE DE ADMINISTRAREA INECȚIEI.** Înainte de a administra injecția, permiteți locului de injectare să se usuce la aer.



Pasul 4a: Injectarea Relistor cu ajutorul unui ambalaj conținând seringă de injectare cu ac pentru injecție retractabil

1. Ținând seringă umplută cu acul îndreptat în sus, verificați din nou dacă nu sunt bule de aer în seringă. Dacă sunt bule, loviți ușor seringă cu degetul pentru a face ca bulele să urce către partea de sus a seringii. Împingeți încet pistonul în sus pentru a evacua bulele de aer din seringă.
2. Țineți seringă într-o mână ca pe un creion. Cu cealaltă mână, strângeți încet pielea din zona curățată și țineți-o ferm.
3. Introduceți acul în piele pe toată lungimea sa, sub un unghi mic (45 de grade), cu o mișcare rapidă și fermă.

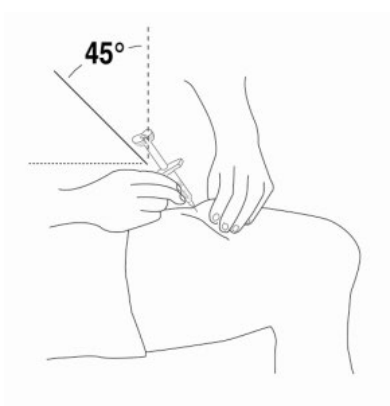


4. După ce introduceți acul, pentru a injecta Relistor dați drumul pielii și împingeți încet pistonul până la capăt, până când seringă este goală și auziți un click.
5. Când auziți un click, aceasta înseamnă că întregul conținut a fost injectat. Acul se va retrage automat și va fi acoperit cu capacul. Este posibil să apară o mică sângerare la locul injectării. Puteți presa tamponul de vată sau tifonul pe locul injectării. Nu frecați locul injectării. Dacă este necesar, puteți acoperi locul injectării cu un plasture.



Pasul 4b: Injectarea Relistor cu ajutorul unei seringi de injectare și a unui ac pentru injecție standard

1. Ținând seringă umplută cu acul îndreptat în sus, verificați din nou dacă nu sunt bule de aer în seringă. Dacă sunt bule, loviți ușor seringă cu degetul pentru a face ca bulele să urce către partea de sus a seringii. Împingeți încet pistonul în sus pentru a evacua bulele de aer din seringă.
2. Țineți seringă într-o mână ca pe un creion. Cu cealaltă mână, strângeți încet pielea din zona curățată și țineți-o ferm.
3. Introduceți acul în piele pe toată lungimea sa, sub un unghi mic (45 de grade), cu o mișcare rapidă și fermă.



4. După ce introduceți acul, dați drumul pielii și împingeți încet pistonul până la capăt pentru a injecta Relistor.
5. Când seringă este goală, extrageți rapid acul din piele, având grijă să îl mențineți în același unghi în care a fost introdus în piele. Este posibil să apară o mică sângerare la locul injectării. Puteți presa tamponul de vată sau tifonul pe locul injectării. Nu frecați locul injectării. Dacă este necesar, puteți acoperi locul injectării cu un plasture.



Pasul 5: Eliminarea materialelor

Seringa acoperită cu capac sau seringă și acul nu trebuie NICIODATĂ refolosite. Nu puneți NICIODATĂ la loc capacul unui ac. Eliminați seringă acoperită cu capac sau acul și seringă într-un recipient rezistent la perforare, care poate fi închis, așa cum vi s-a explicat de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist.

Prospect: Informații pentru utilizator

Relistor 8 mg soluție injectabilă în seringă preumplută Relistor 12 mg soluție injectabilă în seringă preumplută Bromură de metilnaltrexonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Relistor și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Relistor
3. Cum să utilizați Relistor
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Relistor
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Relistor și pentru ce se utilizează

Relistor conține o substanță activă numită bromură de metilnaltrexonă, care acționează prin blocarea reacțiilor adverse gastro-intestinale ale medicamentelor analgezice opioide care afectează intestinul.

Acesta tratează constipația provocată de medicamentele pentru durere moderată până la severă, denumite opioide (de exemplu: morfina sau codeina). Se utilizează la pacienți când alte medicamente pentru constipație, denumite laxative, nu au funcționat suficient de bine. Opioidul este prescris de medicul dumneavoastră. Atunci când începeți să utilizați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va spune când să încetați sau să continuați să luați laxativele dumneavoastră obișnuite.

Acest medicament este destinat utilizării de către adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Relistor

Nu utilizați Relistor

- dacă sunteți alergic la bromura de metilnaltrexonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă dumneavoastră știți sau medicul dumneavoastră știe că ați avut sau aveți tranzitul intestinal obstrucționat sau că aveți intestinul într-o situație în care este nevoie de intervenție chirurgicală imediată (diagnosticată de către medicul dumneavoastră).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Relistor, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Dacă aveți simptome abdominale severe la nivelul stomacului, care persistă sau care se agravează, contactați-vă medicul imediat, deoarece acestea pot fi simptome ale unei găuri care apare în peretele intestinal (perforație intestinală). Vezi punctul 4.
- Dacă aveți boala Crohn sau ulcere gastro-intestinale.
- Dacă vă simțiți rău, vărsați, aveți frisoane, transpirați, vă doare stomacul și/sau aveți bătăi rapide de inimă după ce luați Relistor, discutați cu medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți probleme severe cu ficatul sau rinichii.

- Dacă faceți diaree (scaune apoase frecvente) severă sau persistentă, întrerupeți tratamentul și contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- Este important să vă aflați lângă o toaletă și să beneficiați de asistență, dacă e necesar, deoarece tranzitul intestinal poate începe în decurs de 30 de minute după injectarea medicamentului.
- Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri de stomac care persistă, greață (senzație de rău) sau vărsături(stare de rău), nou apărute sau care se agravează.
- De asemenea, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți o colostomie, un tub în abdomen (cateter peritoneal) sau suferiți de boală diverticulară ori fecalom, deoarece acest medicament trebuie utilizat cu precauție în astfel de situații.
- Dacă vi se administrează tratament de susținere pentru afecțiune în stadiu avansat, acest medicament va fi utilizat numai o perioadă limitată de timp, care nu va depăși de obicei 4 luni.
- Acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu constipație care nu este legată de utilizarea de opioide. Dacă ați suferit de constipație înainte de a fi în situația să luați opioide (pentru durere), vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu se cunosc riscurile și beneficiile potențiale.

Relistor împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă permită să luați alte medicamente, inclusiv din cele utilizate pentru constipație.

Sarcina și alăptarea

Efectele bromurii de metilnaltrexonă asupra femeilor gravide nu sunt cunoscute. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Relistor în cazul în care sunteți gravidă.

Femeile care utilizează acest medicament nu trebuie să alăpteze, deoarece nu se cunoaște dacă bromura de metilnaltrexonă trece în laptele matern la om.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Amețelile reprezintă o reacție adversă frecventă la acest medicament. Acest lucru poate avea efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Relistor

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține fără sodiu”.

3. Cum să utilizați Relistor

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru pacienții cu durere de lungă durată (cu excepția pacienților la care se administrează tratament de susținere pentru afecțiune în stadiu avansat) este de 12 mg de bromură de metilnaltrexonă (0,6 ml de soluție), administrată sub forma unei injecții sub piele, la nevoie, dar administrată de cel puțin 4 ori pe săptămână și cel mult o dată pe zi (de 7 ori pe săptămână).

Seringa preumplută de 8 mg va fi utilizată pentru a trata acești pacienți numai dacă este necesară scăderea dozei din cauza unei alte probleme medicale.

Doza recomandată pentru pacienții la care se administrează tratament de susținere pentru afecțiuni în stadiu avansat este de 8 mg bromură de metilnaltrexonă (0,4 ml de soluție) pentru pacienții cu greutate corporală de 38-61 kg sau 12 mg (0,6 ml de soluție) pentru pacienții cu greutate corporală de 62-114 kg. Doza este administrată la fiecare 48 de ore (la fiecare două zile), sub forma unei injecții sub piele.

Medicul dumneavoastră vă va stabili doza.

Acest medicament este administrat printr-o injecție sub piele (prin injecție subcutanată) fie (1) în partea de sus a piciorului (coapsă), fie (2) la nivelul abdomenului (stomacului), fie (3) în partea de sus a brațului (dacă nu este auto-injectat). (Vezi INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARAREA ȘI ADMINISTRAREA INECȚIEI CU RELISTOR, la sfârșitul acestui prospect.)

Deoarece puteți avea tranzit intestinal în decurs de câteva minute până la câteva ore de la injectare, se recomandă să aveți în apropiere o toaletă sau o ploscă.

Dacă utilizați mai mult Relistor decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult din acest medicament decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie administrând mai mult de o injecție la 24 de ore), este posibil să simțiți amețeli când vă ridicați în picioare, prin urmare spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați Relistor

Dacă ați uitat o doză, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul cât mai curând posibil. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată(uitat).

Dacă încetați să utilizați Relistor

Trebuie să discutați cu un medic sau un farmacist dacă doriți să încetați utilizarea acestui medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La pacienții care au utilizat Relistor s-au raportat cazuri de apariție a unei găuri în peretele intestinului (perforație gastro-intestinală). Din datele disponibile nu se cunoaște cât de des se întâmplă acest lucru. Dacă apare o durere de stomac care este severă sau nu dispăre, nu mai luați acest medicament și contactați imediat medicul.

Reacțiile adverse următoare sunt foarte frecvente și pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane. Dacă manifestați vreuna dintre aceste reacții adverse, care fie sunt severe, fie nu dispar, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră:

- Durere abdominală (durere de stomac)
- Greață (senzație de rău)
- Diaree (scaune apoase frecvente)
- Flatulență (vânturi)

Alte reacții adverse frecvente, care pot afecta până la 1 din 10 persoane sunt:

- Amețeli (senzație de vertij)
- Simptome similare sevrajului la întreruperea opioidelor (oricare dintre următoarele: senzație de frig, tremurat, secreții nazale, transpirații, ridicarea părului pe piele, înroșirea feței, puls rapid)
- Reacții la locul injectării (de exemplu: înțepătură, arsură, durere, înroșire, edem)
- Vărsături

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Relistor

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, capacul tăviței și eticheta seringii după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Utilizați acest medicament numai dacă soluția este limpede și incoloră sau ușor gălbuie, și nu conține flocoane sau particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Relistor

- Substanța activă este bromura de metilnaltrexonă. Fiecare seringă a 0,4 ml conține bromură de metilnaltrexonă 8 mg. Fiecare seringă a 0,6 ml conține bromură de metilnaltrexonă 12 mg. Un ml soluție conține bromură de metilnaltrexonă 20 mg.
- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, edetat de sodiu și calciu, clorhidrat de glicină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Relistor și conținutul ambalajului

Relistor este o soluție injectabilă. Este limpede, incoloră sau ușor gălbuie și nu conține flocoane sau particule.

Sunt disponibile următoarele tipuri de ambalaje:

Ambalaj care conține 4, 7, 8 sau 10 seringi preumplute cu capac pentru ac.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

LISTĂ DE VERIFICARE PACIENT

Această secțiune conține întrebări importante la care va trebui să răspundeți înainte de a lua Relistor, precum și în timpul tratamentului cu Relistor.

Dacă pe parcursul tratamentului cu acest medicament răspunsul dumneavoastră este Nu la oricare dintre întrebările următoare, contactați-vă medicul, asistenta medicală sau farmacistul.

1. Primiți terapie opioidă (de exemplu morfină sau codeină) pentru boala dumneavoastră?
2. Au trecut 48 ore sau mai mult de la ultimul tranzit intestinal?
3. Sunteți familiarizat cu tehnica autoinjectării sau ați discutat cu medicul dumneavoastră (sau cu asistenta medicală sau farmacistul)?
4. Aveți o mobilitate suficientă pentru a ajunge la toaletă, sau aveți un îngrijitor care vă poate ajuta?
5. Aveți un număr de contact al asistentei comunitare sau al centrului sanitar?

INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARAREA ȘI ADMINISTRAREA INECȚIEI CU RELISTOR

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

Introducere

- Pasul 1: Pregătirea pentru injectare
Pasul 2: Alegerea și pregătirea locului de injectare
Pasul 3: Injectarea Relistor cu seringă preumplută
Pasul 4: Eliminarea materialelor

Introducere

Următoarele instrucțiuni explică modul de pregătire și de injectare a Relistor în cazul utilizării unei seringi preumplute. Vă rugăm să le citiți și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnicile de auto-injectare. Nu încercați să

administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de pregătire și administrare a injecției.

Atenționări importante:

- **Nu utilizați o seringă preumplută de Relistor de mai multe ori, chiar dacă există medicament în seringă.**
- **Aruncați în siguranță seringă preumplută de Relistor după utilizare (Pasul 4).**
- **Pentru a evita rănirile prin înțepare cu acul, nu puneți din nou capacul acelor utilizate.**

Adunați materialele care vă vor fi necesare pentru injecție:

1. Seringa preumplută de Relistor
2. Tampon cu alcool
3. Tampon de vată sau tifon
4. Plasture adeziv

Pasul 1: Pregătirea pentru injecție

1. Alegeți o suprafață de lucru plană, curată, bine luminată, pe care puteți așeza conținutul cutiei de Relistor. Asigurați-vă că v-ați rezervat un interval adecvat de timp pentru a efectua injecția.
2. Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun.



3. Priviți seringă preumplută de Relistor. Asigurați-vă că doza prescrisă de medicul dumneavoastră corespunde dozei de pe eticheta seringii preumplute.



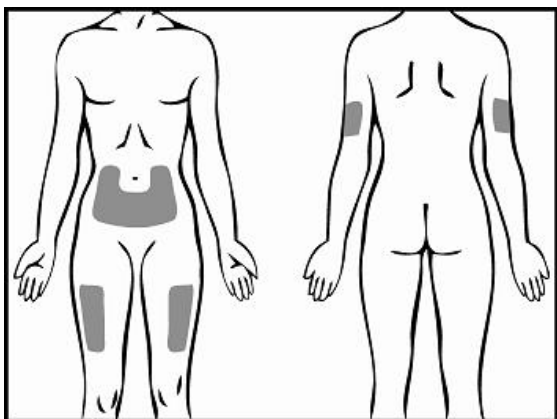
4. Asigurați-vă că lichidul din seringă preumplută este limpede și incolor până la palid-gălbui, și nu conține particule. În caz contrar, nu utilizați seringă preumplută și contactați asistenta medicală, medicul sau farmacistul.
5. Țineți ferm corpul seringii preumplute și îndepărtați capacul acului prin tragere.

Nu atingeți acul și nu permiteți ca acesta să atingă vreo suprafață.

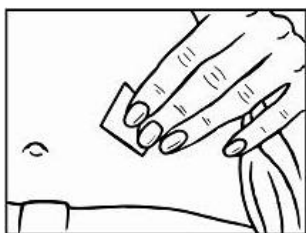


Pasul 2: Alegerea și pregătirea locului de injectare

1. Cele trei zone ale corpului recomandate pentru injectarea Relistor: (1) partea de sus a piciorului (coapsă), (2) abdomenul (stomacul) și (3) partea de sus a brațului (numai în cazul injectării de altă persoană).



2. Se recomandă să se schimbe locul de injectare la fiecare injectare. Evitați să faceți o injecție exact în același loc în care a fost făcută injecția precedentă. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.
3. Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool și lăsați-l să se usuce. Nu mai atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.



Pasul 3: Injectarea Relistor cu seringă preumplută

1. Țineți seringă într-o mână ca pe un creion. Cu cealaltă mână, strângeți încet pielea din zona curățată și țineți-o ferm.



2. Introduceți acul în piele pe toată lungimea sa, sub un unghi mic (45 de grade), cu o mișcare rapidă și fermă.



3. După ce introduceți acul, dați drumul pielii și împingeți încet pistonul până la capăt până ce seringă preumplută se golește.



4. Extrageți rapid acul din piele, având grijă să îl mențineți în același unghi în care a fost introdus în piele. Luați degetul mare de pe piston, pentru a permite manșonului de protecție să acopere acul. Este posibil să apară o mică sângerare la locul injectării.



5. Puteți presa tamponul de vată sau tifonul pe locul injectării. Nu frecați locul injectării. Dacă este necesar, puteți acoperi locul injectării cu un plasture.



Pasul 4: Eliminarea materialelor

Seringa preumplută nu trebuie **NICIODATĂ** refolosită. Nu puneți **NICIODATĂ** la loc capacul unui ac. Eliminați seringă preumplută așa cum vi s-a explicat de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist.

Puneți seringă preumplută utilizată într-un container impenetrabil, cu închidere. Puteți utiliza un container de deșuri înțepătoare (precum un container galben pentru produse biologice cu risc). Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului pentru instrucțiuni despre modul corect de aruncare (eliminare) a containerului. Pot exista legi locale privitoare la modul în care trebuie să aruncați acele și seringile utilizate.