

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relistor 12 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 0,6 ml flakons satur 12 mg metilnaltreksona bromīda (*methylnaltrexone bromide*).  
Viens ml šķīduma satur 20 mg metilnaltreksona bromīda (*methylnaltrexone bromide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs šķīdums no bezkrāsaina līdz bāli dzeltenam, bez redzamu daļiņu piemaisījumiem.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Relistor ir indicēts opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai, ja terapija ar caurejas līdzekļiem nav pietiekama, 18 gadus veciem un vecākiem pieaugušiem pacientiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar hroniskām sāpēm (izņemot paliatīvajā aprūpē esošus pacientus ar progresējošu slimību)*

Ieteicamā metilnaltreksona bromīda deva ir 12 mg (0,6 ml šķīduma), kas pēc vajadzības tiek ievadīta subkutāni — vismaz 4 devas nedēļā, līdz vienai reizei dienā (7 devas nedēļā).

Uzsākot šo pacientu ārstēšanu ar Relistor, ārstēšana ar parastajiem caurejas līdzekļiem ir jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību (paliatīvajā aprūpē esošiem pacientiem)*

Ieteicamā metilnaltreksona bromīda deva ir 8 mg (0,4 ml šķīduma) (pacientiem ar svaru 38–61 kg) vai 12 mg (0,6 ml šķīduma) (pacientiem ar svaru 62–114 kg).

Parastā lietošanas shēma ir viena deva katru otro dienu. Atkarībā no klīniskās ainas devas var lietot arī retāk.

Vienīgi tad, ja iepriekšējās dienas deva nav izraisījusi nekādu reakciju (zarnu peristaltiku), pacienti drīkst saņemt divas secīgas devas ar 24 stundu intervālu.

Pacientiem, kuru svars neiekļaujas minētajos devu intervālos, jālieto deva 0,15 mg/kg. Injekcijas tilpums šiem pacientiem jāaprēķina šādi:

deva (ml) = pacienta svars (kg) x 0,0075

Paliatīvajā aprūpē esošiem pacientiem Relistor tiek pievienots ārstēšanai ar parastajiem caurejas līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana saistībā ar vecumu nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) metilnaltreksona bromīda deva jāsamazina no 12 mg uz 8 mg (0,4 ml šķīduma), ja pacientu svars ir no 62 līdz 114 kg. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri sver mazāk par 62 kg vai vairāk par 114 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu), mg/kg veidā izteiktā deva jāsamazina par 50 %. Šiem pacientiem jāizmanto Relistor flakoni, nevis pilnšļirce. Nav datu par pacientiem ar terminālās stadijas nieru mazspēju, kuriem tiek veikta dialīze, un šiem pacientiem neiesaka lietot metilnaltreksona bromīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem un mēreniem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* klase), un šiem pacientiem neiesaka lietot metilnaltreksona bromīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Metilnaltreksona bromīda drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Relistor ievada, injicējot subkutāni.

Injekciju vietas ieteicams mainīt. Nav ieteicams injicēt vietās, kur āda ir plāna, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējuši. Neinjicēt rētaudos vai striju vietās.

Trīs ieteicamās Relistor injekciju vietas ir augšstilbi, vēders un augšdelmi.

Relistor var injicēt neatkarīgi no ēšanas.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Saistībā ar iespējamu kuņģa-zarnu trakta perforāciju metilnaltreksona bromīda lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar mehānisku kuņģa un zarnu trakta nosprostojumumu vai aizdomām par to, pacientiem, kuriem pastāv palielināts atkārtota nosprostojuma risks vai pacientiem ar akūti operējamu vēderu.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Smagi simptomi vai simptomu pastiprināšanās

Pacienti jāinformē, ka ir nekavējoties jāziņo, ja radušies smagi, nepārejoši un/vai progresējoši simptomi.

Ja lietošanas laikā rodas smaga vai nepārtraukta caureja, pacientiem jāiesaka pārtraukt metilnaltreksona bromīda lietošanu un konsultēties ar ārstu.

### Aizcietējums, kas nav saistīts ar opioīdu lietošanu

Metilnaltreksona bromīda aktivitāte ir pētīta pacientiem ar opioīdu izraisītu aizcietējumu. Tādēļ Relistor nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem aizcietējums radies citu iemeslu, nevis opioīdu lietošanas dēļ.

#### Ātrs defekācijas sākums

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka metilnaltreksona bromīda lietošana var izraisīt ātru (vidēji 30 līdz 60 minūšu laikā) defekācijas sākumu.

#### Ārstēšanas ilgums

##### *Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību*

Klīniskajos pētījumos ārstēšana ar metilnaltreksona bromīdu pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību nav pētīta ilgāk par 4 mēnešiem, tāpēc tā jālieto tikai ierobežotu laika periodu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Aknu un nieru darbības traucējumi

Metilnaltreksona bromīds nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai terminālas stadijas nieru mazspēju, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Gastrointestinālas (GI) slimības un GI perforācija

Metilnaltreksona bromīds jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir zināmi GI trakta bojājumi vai ir aizdomas par tiem.

Metilnaltreksona bromīda lietošana pacientiem ar kolostomu, peritoneālu katetru, akūtu divertikulu slimību vai fekāliju sablīvēšanos nav pētīta. Tādēļ šiem pacientiem Relistor jāievada piesardzīgi.

Pēc metilnaltreksona bromīda lietošanas pēcreģistrācijas periodā ziņots par GI perforācijas gadījumiem pacientiem ar stāvokļiem, kas var būt saistīti ar lokalizētu vai difūzu gastrointestinālā trakta sienas strukturālās integritātes samazinājumu (piem., peptiskās čūlas slimību, pseido nosprostoju (*Ogilvie* sindroms), divertikulu slimību, infiltrējošiem gastrointestinālā trakta ļaundabīgiem audzējiem vai metastāzēm vēdera dobumā). Lietojot metilnaltreksona bromīdu pacientiem ar šiem vai citiem stāvokļiem, kas varētu nelabvēlīgi ietekmēt gastrointestinālā trakta sienas integritāti (piem., Krona slimību), ir jāņem vērā vispārējais riska-ieguvuma profils. Jāvēro, vai pacientiem nesākas stipras, ilgstošas vai progresējošas sāpes vēderā; metilnaltreksona bromīda lietošana jāpārtrauc, ja tiek novēroti šie simptomi.

#### Opioīdu lietošanas pārtraukšana

Simptomi, kas līdzinās opioīdu lietošanas pārtraukšanai, tostarp, hiperhidroze, drebuļi, vemšana, sāpes vēderā, sirdsklauves un pietvīkums, ir novēroti pacientiem, kuri tiek ārstēti ar metilnaltreksona bromīdu. Pacientiem ar hematoencefālās barjeras bojājumu var būt palielināts opioīdu lietošanas pārtraukšanas un/vai samazinātas analgēzijas risks. Parakstot metilnaltreksona bromīdu šādiem pacientiem, šis apstāklis ir jāņem vērā.

#### Nātrija saturs

Viena šo zāļu deva satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Metilnaltreksona bromīds neietekmē citu citohroma P450 (CYP) izozīmu metabolizētu zāļu farmakokinētiku. CYP izozīmi minimāli metabolizē metilnaltreksona bromīdu. *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka metilnaltreksona bromīds nenomāc CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 aktivitāti, bet tas ir vājš CYP2D6 paraugsubstrāta metabolisma inhibitors. Pētījumā par zāļu klīnisko mijiedarbību veseliem pieaugušiem vīriešiem subkutāni ievadīta 0,3 mg/kg metilnaltreksona bromīda deva ievērojami neietekmēja dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāta) metabolismu.

Ar organisku katjonu transportēšanas mehānismu (*organic cation transporter* — OCT) saistītas zāļu mijiedarbības potenciāls starp metilnaltreksona bromīdu un OCT inhibitoru tika pētīts 18 veseliem indivīdiem, salīdzinot metilnaltreksona bromīda vienreizējas devas farmakokinētisko profilu pirms daudzkārtīgas 400 mg cimetidīna devu lietošanas un pēc tās. Metilnaltreksona bromīda nieru klīrenss pēc daudzkārtīgas cimetidīna devu lietošanas bija samazināts (no 31 l/st. līdz 18 l/st.). Tomēr kopējā klīrensa samazinājums bija niecīgs (no 107 l/st. līdz 95 l/st.). Attiecīgi netika novērotas nozīmīgas metilnaltreksona bromīda AUC (zemlīknes laukuma), kā arī  $C_{max}$ , izmaiņas pirms daudzkārtējas cimetidīna devu lietošanas un pēc tās.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par metilnaltreksona bromīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda lielu devu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Metilnaltreksona bromīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai metilnaltreksona bromīds izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota metilnaltreksona bromīda izdalīšanās mātes pienā. Lēmums par zīdīšanas turpināšanu/pārtraukšanu vai metilnaltreksona bromīda lietošanas turpināšanu/pārtraukšanu jāpieņem, izvērtējot barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un metilnaltreksona bromīda lietošanas ieguvumu mātei.

##### Fertilitāte

Relistor deva 150 mg/kg/dienā subkutānu injekciju veidā samazināja fertilitāti žurkām. Devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reizes pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkiem, lietojot subkutānu devu 0,3 mg/kg) neietekmēja fertilitāti vai vispārējo reproduktīvo funkciju.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Metilnaltreksona bromīds maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Var rasties reibonis, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošības profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības visiem metilnaltreksona bromīdu lietojušajiem pacientiem visās placebo kontrolētu pētījumu fāzēs bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja un gāzu uzkrāšanās. Visumā šī parādības bija viegli vai mēreni izteiktas.

##### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības tiek klasificētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas no nopietnības samazinājuma secībā.

##### Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis

Bieži: simptomi, kas līdzinās tiem, kuri rodas pēc opioīdu lietošanas pārtraukšanas (piemēram, drebuļi, trīce, rinoreja, piloerekcija, karstuma viļņi, sirdsklauves, hiperhidroze, vemšana, sāpes vēderā)

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nav zināmi: kuņģa-zarnu trakta perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Bieži: vemšana

Ļoti bieži: sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, gāzu uzkrāšanās

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, durstīšana, dedzināšana, sāpes, apsārtums, uztūkums)

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem novērota ortostatiska hipotensija, kas saistīta ar 0,64 mg/kg devas ievadīšanu intravenozas bolus injekcijas veidā.

Ja notiek pārdozēšana, jākontrolē ortostatiskās hipotensijas pazīmes un simptomi, un jāziņo par tiem ārstam. Nepieciešamības gadījumā jāsaņem atbilstoša ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: caurejas līdzekļi, perifēro opioīdu receptoru antagonisti, ATĶ kods: A06AH01

#### Darbības mehānisms

Metilnaltreksona bromīds ir selektīvs opioīdu antagonists saistībai ar mu-receptoriem. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka metilnaltreksona bromīds ir opioīdu mu-receptoru antagonists (inhibīcijas konstante  $[K_i] = 28 \text{ nM}$ ) ar astoņas reizes mazāku potenci attiecībā uz opioīdu kappa-receptoriem ( $K_i = 230 \text{ nM}$ ) un stipri samazinātu afinitāti attiecībā uz opioīdu delta-receptoriem.

Metilnaltreksona bromīda kā ceturtējā amīna spēja šķērsot hematoencefālisko barjeru ir ierobežota. Tādēļ metilnaltreksona bromīds iedarbojas antagonistiski uz opioīdu mu-receptoriem perifērajos audos, piemēram, kuņģa un zarnu traktā, neizraisot centrālajā nervu sistēmā opioīdu ierosinātu pretsāpju iedarbību.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar hroniskām sāpēm, ko neizraisa vēzis*

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošums, ārstējot opioīdu izraisītu aizcietējumu pacientiem ar hroniskām sāpēm, ko neizraisa vēzis, tika demonstrēta randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā (pētījums 3356). Šajā pētījumā pacientu vidējais vecums bija 49 gadi (diapazonā no 23 līdz 83); 60 % bija sievietes. Vairumam pacientu primārā diagnoze bija muguras sāpes.

Pētījumā 3356 salīdzināti 4 nedēļu ārstēšanas ar metilnaltreksona bromīdu režīmi — 12 mg deva reizi dienā un 12 mg deva katru otro dienu un placebo. 4 nedēļu dubultaklājam periodam sekoja 8 nedēļu atklāts periods, kura laikā metilnaltreksona bromīds bija jālieto pēc vajadzības, taču ne biežāk kā reizi dienā. Kopumā dubultaklājā periodā tika ārstēti 460 pacienti (12 mg metilnaltreksona bromīda reizi dienā, n = 150; 12 mg metilnaltreksona bromīda katru otro dienu, n = 148; placebo, n = 162). Pacientiem anamnēzē bija hroniskas sāpes, ko neizraisa vēzis, un viņi lietoja opioīdus stabilās devās — vismaz 50 mg perorālā morfīja ekvivalentu dienā. Pacientiem bija opioīdu izraisīts aizcietējums (atlases perioda laikā < 3 vēdera izejas nedēļā, nelietojot glābjošos medikamentus). Pacientiem bija jāpārtrauc visa iepriekšējā terapija ar caurejas līdzekļiem.

Pirmais primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars ar vēdera izeju, nelietojot glābjošos medikamentus, 4 stundu laikā pēc pirmās zāļu devas un otrais — aktīvo injekciju, kuru rezultātā notikusi jebkāda vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, procentuālais daudzums 4 stundu laikā dubultaklā fāzē. Vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, tika definēta kā vēdera izeja, kas notikusi, iepriekšējo 24 stundu laikā nelietojot caurejas līdzekļus.

Pacientu, kuriem bija vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, īpatsvars 4 stundu laikā pēc pirmās devas kombinētajā metilnaltreksona bromīda grupā bija 34,2 %, savukārt placebo grupā — 9,9 % (p < 0,001). Vidējais metilnaltreksona bromīda, ar kuru ārstējot, notika vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, procentuālais daudzums 4 stundu laikā lietošanai reizi dienā un lietošanai katru otro dienu bija attiecīgi 28,9 % un 30,2 %, salīdzinot attiecīgi ar 9,4 % un 9,3 % atbilstošajam placebo režīmam (p < 0,001).

Pielāgoto vidējo izmaiņu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, galvenais sekundārais mērķa kritērijs katras nedēļas vēdera izejai, nelietojot glābjošos medikamentus, 4 nedēļu dubultaklājā periodā bija 3,1 ārstēšanas grupā, kurā tika lietota 12 mg metilnaltreksona bromīda deva reizi dienā, 2,1 ārstēšanas grupā, kurā tika lietota 12 mg metilnaltreksona bromīda deva katru otro dienu, un 1,5 ārstēšanas grupā, kurā tika lietots placebo. Starpība starp grupām, kurās lietoja 12 mg metilnaltreksona bromīda devu reizi dienā un placebo, bija 1,6 vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā, kas ir statistiski (p < 0,001) un klīniski nozīmīga.

Ar citu sekundāro mērķa kritēriju tika izvērtēts pacientu, kuriem bija  $\geq 3$  vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā, īpatsvars 4 nedēļu dubultaklās fāzes laikā. Tas tika sasniegts 59 % pacientu grupā, kurā katru dienu tika saņemta 12 mg metilnaltreksona bromīda deva (p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo), 61 % pacientu, kuri to saņēma katru otro dienu (p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo), un 38 % pacientu, kuri saņēma placebo. Ar papildu analīzes palīdzību tika izvērtēts pacientu, kuri sasniedza  $\geq 3$  pilnīgas vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā un palielinājumu par  $\geq 1$  pilnīgu vēdera izeju, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā vismaz 3 no 4 ārstēšanas nedēļās. Tas tika sasniegts 28,7 % pacientu grupā, kurā katru dienu tika saņemta 12 mg metilnaltreksona bromīda deva (p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo), 14,9 % pacientu, kuri to saņēma katru otro dienu (p = 0,012 salīdzinājumā ar placebo), un 6,2 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Nav iegūti pierādījumi par dzimumu atšķirīgo ietekmi uz drošumu vai efektivitāti. Ietekmi uz rasi nebija iespējams analizēt, jo pētījuma populācijā dominēja kaukāziešu (90 %) izcelsmes pacienti. Opioīdu vidējā dienas deva ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem un pacientiem, kuri saņēma placebo, nozīmīgi neatšķīrās no sākotnējām vērtībām.

Sāpju stipruma rādītājos ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem un pacientiem, kuri saņēma placebo, nebija klīniski nozīmīgu izmaiņu, salīdzinot ar sākotnējām vērtībām.

Klīniskajos pētījumos netika izvērtēta metilnaltreksona bromīda lietošana vairāk nekā 48 nedēļu ilgi opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai.

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību*

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošība, ārstējot opioīdu izraisītu aizcietējumu paliatīvajā aprūpē esošiem slimniekiem, tika demonstrēta divos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos. Šajos pētījumos pacientu vidējais vecums bija 68 gadi (diapazonā no 21 līdz 100); 51 % bija sievietes. Abos pētījumos pacientiem bija progresējoša slimība terminālā stadijā ar ierobežotu dzīvildzi, un vairumam primārā diagnoze bija neārstējams audzējs; citas primārās diagnozes bija HOPS (hroniska obstruktīva plaušu slimība)/emfizēma terminālā stadijā, kardiovaskulārā slimība/sirds mazspēja, Alcheimera slimība/demence, HIV/AIDS vai citas progresējošas slimības. Pirms skrīninga pacientiem bija opioīdu izraisīts aizcietējums (< 3 zarnu iztukšošanās reizes iepriekšējā nedēļā vai nebija notikusi zarnu iztukšošanās > 2 dienas).

Pētījumā 301 salīdzināja metilnaltreksona bromīda vienreizēju, dubultaklu, subkutānu 0,15 mg/kg vai 0,3 mg/kg devu ar placebo. Pēc dubultaklās devas saņemšanas sekoja atklāts 4 nedēļu lietošanas periods, kura laikā metilnaltreksona bromīds tika lietots pēc vajadzības, bet ne biežāk kā 1 deva 24 stundu laikā. Abos pētījuma posmos pacienti turpināja saņemt caurejas līdzekļus parastā režīmā. Kopumā pētījuma dubultaklajā posmā tika ārstēti 154 pacienti (metilnaltreksona bromīds 0,15 mg/kg, n = 47; metilnaltreksona bromīds 0,3 mg/kg, n = 55; placebo, n = 52). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kas nesaņēma glābjošo caurejas līdzekļa devu 4 stundu laikā pēc pētījuma zāļu dubultaklās devas saņemšanas. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētajiem pacientiem 4 stundu laikā pēc dubultaklās devas bija ievērojami biežāka vēdera izeja (62 %, ja deva bija 0,15 mg/kg, un 58 %, ja deva bija 0,3 mg/kg) nekā placebo saņēmušajiem pacientiem (14 %); p<0,0001 katrai devai, salīdzinot ar placebo).

Dubultaklajā pētījumā 302 salīdzināja zemādas metilnaltreksona bromīda devu lietošanu katru otro dienu divu nedēļu garumā ar placebo. Pirmajā nedēļā (1., 3., 5., 7. dienās) pacienti saņēma 0,15 mg/kg metilnaltreksona bromīda vai placebo. Otrajā nedēļā pacientam ordinēto devu varēja palielināt līdz 0,30 mg/kg, ja līdz 8. dienai pacientam bija divas vai mazāk vēdera izejas bez caurejas līdzekļu lietošanas. Pacientam ordinēto devu varēja samazināt jebkurā laikā, pamatojoties uz panesamību. Tika analizēti dati par 133 pacientiem (62 saņēma metilnaltreksona bromīdu, 71 placebo). Bija divi primārie mērķa kritēriji: pacientu īpatsvars ar vēdera izeju bez caurejas zālēm 4 stundu laikā pēc pirmās zāļu devas un pacientu īpatsvars ar vēdera izeju bez caurejas līdzekļiem 4 stundu laikā pēc vismaz divām no četrām pirmajām zāļu devām. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem bija biežāka vēdera izeja 4 stundu laikā pēc pirmās devas (48 %) nekā placebo saņēmušiem pacientiem (16 %); p<0,0001. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem bija arī ievērojami biežāka vēdera izeja 4 stundu laikā pēc vismaz divu no pirmo 4 devu lietošanas (52 %) nekā placebo saņēmušiem pacientiem (9 %); p<0,0001. Izkārnījumu konsistence pacientiem, kuriem sākotnēji bija mīksti izkārnījumi, būtiski neuzlabojās.

Abos pētījumos nebija pierādījumu par zāļu drošuma un efektivitātes atšķirību atkarībā no vecuma un dzimuma. Ietekmi atkarībā no rases analizēt nebija iespējams, jo pētījuma populācija galvenokārt bija baltā rase (88 %).

Pētījumā 302 tika novērots atbildes reakcijas noturīgums, jo vēdera izejas biežums bija pastāvīgs visu divu nedēļu dubultaklās lietošanas laikā, sākot no 1. devas līdz 7.

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošums tika konstatēti arī atklātā lietošanā pētījumā 301, no 2. dienas līdz 4. nedēļai, kā arī divos atklātos pētījumu pagarinājumos (301EXT un 302EXT), kuros metilnaltreksona bromīds nepieciešamības gadījumā tika lietots līdz pat 4 mēnešus ilgi (tikai 8 pacienti sasniedza šo termiņu). 136 pacienti no pētījuma 301, 21 pacients no pētījuma 301EXT un 82 pacienti no pētījuma 302EXT saņēma vismaz vienu atklātu devu. Relistor ievadīja ik pēc 3,2 dienām (vidējais dozēšanas intervāls diapazonā no 1 līdz 39 dienām).



Pacientiem, kuri turpināja lietošanu, vēdera izejas biežums saglabājās visu pētījumu pagarinājumu laiku.

Šajos pētījumos ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem nenovēroja būtisku saistību starp opioīda pamatdevu un vēdera izeju. Turklāt opioīda vidējā dienas deva būtiski neatšķīrās no pamatdevas pacientiem, kas saņēma metilnaltreksona bromīdu, un pacientiem, kas saņēma placebo. Metilnaltreksona bromīdu vai placebo saņēmušiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas sāpju novērtējumā, salīdzinot ar pamatdevu.

### Ietekme uz sirds repolarizāciju

Metilnaltreksona bromīda vienreizējas subkutānas devas (0,15, 0,30 un 0,50 mg/kg) dubultklā, randomizētā, paralēlu grupu EKG pētījumā ar 207 veseliem brīvprātīgajiem netika konstatēta QT/QTc intervāla pagarināšanās, kā arī netika gūti pierādījumi par ietekmi uz sekundārajiem EKG parametriem vai līknes morfoloģiju, salīdzinot ar placebo un pozitīvo kontroles grupu (perorāli lietots moksifloksacīns 400 mg).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Metilnaltreksona bromīds ātri absorbējas, maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta aptuveni 0,5 stundas pēc subkutānas ievadīšanas. Palielinot devu no 0,15 mg/kg līdz 0,5 mg/kg, proporcionāli palielinās  $C_{max}$  un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC). 0,30 mg/kg subkutānās devas absolūtā bio pieejamība, salīdzinot ar 0,30 mg/kg intravenozu devu, ir 82 %.

### Izkliede

Metilnaltreksona bromīds mēreni izplatās audos. Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ( $V_{ss}$ ) ir aptuveni 1,1 l/kg. Ar līdzsvara dialīzes metodi noteikts, ka metilnaltreksona bromīds vāji saistās pie cilvēka plazmas proteīniem (no 11,0 % līdz 15,3 %).

### Biotransformācija

Pamatojoties uz metilnaltreksona bromīda metabolītu daudzumu, kas atklāts izdalījumos, metilnaltreksona bromīds cilvēka organismā metabolizējas mēreni. Metabolisma primārais ceļš ir pārvēršanās par metil-6-naltreksola izomēriem un metilnaltreksona sulfātu. Katram metil-6-naltreksola izomēram ir mazliet mazāka antagonista aktivitāte nekā pamatsavienojumam un zemāka koncentrācija plazmā, aptuveni 8 % no ar zālēm saistītām vielām. Metilnaltreksona sulfāts ir neaktīvs metabolīts, un tā koncentrācija plazmā ir aptuveni 25 % no ar zālēm saistītām vielām. Metilnaltreksona bromīda N-demetilēšana par naltreksonu nav būtiska un veido 0,06 % no ievadītās devas.

### Eliminācija

Metilnaltreksona bromīds galvenokārt tiek izdalīts nemainītā aktīvās vielas formā. Aptuveni puse devas tiek izdalīta ar urīnu un mazliet mazāk ar fecēm. Pilnīgās eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 8 stundas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

8 pacientiem ar *Child-Pugh* A klases viegliem aknu darbības traucējumiem un 8 pacientiem ar *Child-Pugh* B klases mēreniem aknu darbības traucējumiem tika pētīta šo traucējumu ietekme uz metilnaltreksona bromīda sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Rezultāti liecināja, ka aknu darbības traucējumiem nav būtiskas ietekmes uz metilnaltreksona bromīda AUC un  $C_{max}$ . Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz metilnaltreksona bromīda farmakokinētiku netika pētīta.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pētījumā ar brīvprātīgajiem, kuriem bija dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi un kas saņēma 0,30 mg/kg vienreizēju metilnaltreksona bromīda devu, nieru darbības traucējumi ievērojami ietekmēja metilnaltreksona bromīda izdalīšanos caur nierēm. Palielinoties nieru darbības traucējumu smagumam, metilnaltreksona bromīda nieru klīrenss samazinās. Smagi nieru darbības traucējumi 8 līdz 9 reizes samazināja metilnaltreksona bromīda nieru klīrensu, taču tas izraisīja tikai divkārtu kopējās metilnaltreksona bromīda iedarbības palielināšanos (AUC).  $C_{max}$  būtiski nemainījās. Pētījumi ar nieru mazspējas pacientiem terminālā stadijā, kam nepieciešama dialīze, netika veikti.

### *Pediātriskā populācija*

Pētījumi ar pediātrijas grupas pacientiem netika veikti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Gados vecāki cilvēki*

Salīdzinošā pētījumā par vienreizējā devā un daudzkārtīgās devās intravenozi ievadīta metilnaltreksona bromīda farmakokinētiskajiem profiliem, ievadot 24 mg devu veseliem, jauniem (no 18 līdz 45 gadiem,  $n = 10$ ) un vecāka gadagājuma (65 gadi un vairāk,  $n = 10$ ) indivīdiem, tika konstatēts, ka vecuma ietekme uz metilnaltreksona bromīda iedarbību ir neliela. Vecāka gadagājuma indivīdiem vidējā līdzsvara koncentrācijas  $C_{max}$  un AUC bija 545 ng/ml un 412 ng x h/ml, kas bija aptuveni par 8,1 % un 20 % vairāk nekā jauniem indivīdiem. Tādēļ devas pielāgošana vecuma dēļ nav ieteicama.

### *Dzimums*

Netika novērotas būtiskas atšķirības atkarībā no dzimuma.

### *Svars*

Veselu indivīdu farmakokinētisko datu integrētā analīze parādīja, ka, pielāgojot mg/kg izteiktu metilnaltreksona bromīda devu indivīda sveram, iedarbība palielinājās līdz ar svara pieaugumu. Vidējā metilnaltreksona bromīda iedarbība, lietojot 0,15 mg/kg devu, ja indivīda svars ir no 38 kg līdz 114 kg, bija 179 ng x h/ml (diapazons = 139–240). Šādu 0,15 mg/kg devas iedarbību var sasniegt ar sveram piesaistītu devas pielāgošanu, lietojot 8 mg devu, ja ķermeņa svars ir no 38 kg līdz 62 kg, un 12 mg devu, ja ķermeņa svars ir no 62 līdz 114 kg, lai iegūtu vidējo iedarbību 187 ng x h/ml (diapazons = 148–220). Analīze arī parādīja, ka 8 mg deva, ja ķermeņa svars ir no 38 līdz 62 kg, un 12 mg deva, ja ķermeņa svars ir no 62 līdz 114 kg, attiecīgi atbilst 0,16 mg/kg vidējai devai (diapazons = 0,21–0,13) un 0,16 mg/kg (diapazons = 0,19–0,11), pamatojoties uz ķermeņa svaru sadalījumu pacientiem, kas piedalījās pētījumā 301 un 302.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Ietekme uz sirdsdarbību tika novērota dažos neklīniskos pētījumos ar suņiem (darbības potenciālu pagarināšanās Purkinjē šķiedrās vai QTc intervāla pagarināšanās). Šīs iedarbības mehānisms nav zināms, tomēr cilvēka sirds kālija jonu kanāli (hERG) nav iesaistīti.

Relistor 150 mg/kg/dienā devas subkutānas injekcijas samazināja žurku auglību. Devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reižu pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkam, lietojot devu 0,3 mg/kg subkutānas injekcijas veidā) neietekmēja auglību vai vispārējo reproduktīvo funkciju.

Netika gūti pierādījumi par teratogēno iedarbību žurkām un trušiem. Relistor 150/100 mg/kg/dienā devas subkutānas injekcijas veidā samazināja žurku pēcnācēju svaru; devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reižu pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkam, lietojot devu 0,3 mg/kg subkutānas injekcijas veidā) neietekmēja grūtniecību, dzemdības vai pēcnācēju dzīvildzi un augšanu.

Metilnaltreksona bromīds izdalās žurku pienā laktācijas periodā.

Pētījumi veikti ar jaunām žurkām un suņiem. Pēc metilnaltreksona bromīda intravenozas injekcijas konstatēja, ka jaunās žurkas pret metilnaltreksona toksicitāti ir jutīgākas nekā pieaugušas žurkas. Jaunām žurkām, kurām 13 nedēļas intravenozi ievadīja metilnaltreksona bromīdu, nevēlamas klīniskas pazīmes (krampji un elpošanas traucējumi) radās pie devas ( $\geq 3$  mg/kg dienā) un iedarbības līmeņa (5,4 reizes lielāka iedarbība {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, ievadot subkutāni devu 0,15 mg/kg), kas bija zemāki par tiem, kas izraisīja līdzīgu toksicitāti pieaugušām žurkām (20 mg/kg dienā). Jaunām žurkām, lietojot 1 mg/kg dienā, un pieaugušām žurkām, lietojot 5 mg/kg dienā (attiecīgi 1,6 un 7,8 reizes lielāka iedarbība {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, subkutāni ievadot devu 0,15 mg/kg), blakusparādības neradās.

Pēc intravenozas metilnaltreksona bromīda injicēšanas 13 nedēļu laikā līdzīgu ar metilnaltreksonu saistītu toksicitāti novēroja gan jauniem, gan pieaugušiem suņiem. Pieaugušiem un jauniem suņiem, ievadot metilnaltreksona bromīdu pa 20 mg/kg dienā, novēroja klīniskās pazīmes, kas liecina par toksisku ietekmi uz CNS, un QTc intervāla pagarināšanos. Lietojot 5 mg/kg dienā lielu devu (kas rada 44 reizes lielāku iedarbību {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, ievadot subkutāni 0,15 mg/kg devu), nevēlamu ietekmi ne jauniem, ne pieaugušiem suņiem nekonstatēja.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
Nātrijs kalcija edetāts  
Glicīna hidrohlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe (pH regulēšanai)  
Nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

Pēc ievilkšanas injekciju šļircē:

Injekciju šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā, jo tas ir jutīgs pret gaismu.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzlabāt flakonu ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu ievilkšanas šļircē skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīgs, 1. klases flintstikla vienreizējas lietošanas flakons, pelēks butilkaučuka aizbāznis ar noņemamu alumīnija vāciņu.

Katrs flakons satur 0,6 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumā ir:

- 1 flakons
- 2 flakoni ar 2 sterilām 1 ml injekciju šļircēm ar ievēljamu injekciju adatu un 4 spirtotām salvetēm vai
- 7 flakoni ar 7 sterilām 1 ml injekciju šļircēm ar ievēljamu injekciju adatu un 14 spirtotām salvetēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. 02. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 27. maijs

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relistor 8 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 8 mg metilnaltreksona bromīda (*methylnaltrexone bromide*).

Viens ml šķīduma satur 20 mg metilnaltreksona bromīda (*methylnaltrexone bromide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcijas).

Dzidrs šķīdums no bezkrāsaina līdz bāli dzeltenam, bez redzamu daļiņu piemaisījumiem.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Relistor ir indicēts opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai, ja terapija ar caurejas līdzekļiem nav pietiekama, 18 gadus veciem un vecākiem pieaugušiem pacientiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar hroniskām sāpēm (izņemot paliatīvajā aprūpē esošus pacientus ar progresējošu slimību)*

Ieteicamā metilnaltreksona bromīda deva ir 12 mg (0,6 ml šķīduma), kas pēc vajadzības tiek ievadīta subkutāni — vismaz 4 devas nedēļā, līdz vienai reizei dienā (7 devas nedēļā).

Uzsākot šo pacientu ārstēšanu ar Relistor, ārstēšana ar parastajiem caurejas līdzekļiem ir jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

8 mg pilnšļirce ar Relistor jālieto vienīgi šo pacientu ārstēšanai, ja medicīniskais stāvoklis prasa devas samazināšanu līdz 8 mg (0,4 ml šķīduma) (skatīt sadaļu “Īpašas pacientu grupas”).

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību (paliatīvajā aprūpē esošiem pacientiem)*

Ieteicamā metilnaltreksona bromīda deva ir 8 mg (0,4 ml šķīduma) (pacientiem ar svaru 38–61 kg) vai 12 mg (0,6 ml šķīduma) (pacientiem ar svaru 62–114 kg).

Parastā lietošanas shēma ir viena deva katru otro dienu. Atkarībā no klīniskās ainas devas var lietot arī retāk.

Vienīgi tad, ja iepriekšējās dienas deva nav izraisījusi nekādu reakciju (zarnu peristaltiku), pacienti drīkst saņemt divas secīgas devas ar 24 stundu intervālu.

Pacientiem, kas sver mazāk par 38 kg vai vairāk par 114 kg, jāizmanto Relistor flakoni, jo ar pilnšļirci nav iespējams precīzi ievadīt ieteicamo devu mg/kg.

Paliatīvajā aprūpē esošiem pacientiem Relistor tiek pievienots ārstēšanai ar parastajiem caurejas līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana saistībā ar vecumu nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) metilnaltreksona bromīda deva jāsamazina no 12 mg uz 8 mg (0,4 ml šķīduma), ja pacientu svars ir no 62 līdz 114 kg. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri sver mazāk par 62 kg vai vairāk par 114 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu), mg/kg veidā izteiktā deva jāsamazina par 50 %. Šiem pacientiem jāizmanto Relistor flakoni, nevis pilnšļirce. Nav datu par pacientiem ar terminālās stadijas nieru mazspēju, kuriem tiek veikta dialīze, un šiem pacientiem neiesaka lietot metilnaltreksona bromīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem un mēreniem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase), un šiem pacientiem neiesaka lietot metilnaltreksona bromīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Metilnaltreksona bromīda drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Relistor ievada, injicējot subkutāni.

Injekciju vietas ieteicams mainīt. Nav ieteicams injicēt vietās, kur āda ir plāna, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Neinjicēt rētaudos vai striju vietās.

Trīs ieteicamās Relistor injekciju vietas ir augšstilbi, vēders un augšdelmi.

Relistor var injicēt neatkarīgi no ēšanas.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Saistībā ar iespējamu kuņģa-zarnu trakta perforāciju metilnaltreksona bromīda lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar mehānisku kuņģa un zarnu trakta nosprostojumu vai aizdomām par to, pacientiem, kuriem pastāv palielināts atkārtota nosprostojuma risks vai pacientiem ar akūti operējamu vēderu.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Smagi simptomi vai simptomu pastiprināšanās

Pacienti jāinformē, ka ir nekavējoties jāziņo, ja radušies smagi, nepārejoši un/vai progresējoši simptomi.

Ja lietošanas laikā rodas smaga vai nepārtraukta caureja, pacientiem jāiesaka pārtraukt metilnaltreksona bromīda lietošanu un konsultēties ar ārstu.

#### Aizcietējums, kas nav saistīts ar opioīdu lietošanu

Metilnaltreksona bromīda aktivitāte ir pētīta pacientiem ar opioīdu izraisītu aizcietējumu. Tādēļ Relistor nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem aizcietējums radies citu iemeslu, nevis opioīdu lietošanas dēļ.

#### Ātrs defekācijas sākums

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka metilnaltreksona bromīda lietošana var izraisīt ātru (vidēji 30 līdz 60 minūšu laikā) defekācijas sākumu.

#### Ārstēšanas ilgums

##### *Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību*

Klīniskajos pētījumos ārstēšana ar metilnaltreksona bromīdu pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību nav pētīta ilgāk par 4 mēnešiem, tāpēc tā jālieto tikai ierobežotu laika periodu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Aknu un nieru darbības traucējumi

Metilnaltreksona bromīds nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai terminālas stadijas nieru mazspēju, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Gastrointestinālas (GI) slimības un GI perforācija

Metilnaltreksona bromīds jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir zināmi GI trakta bojājumi vai ir aizdomas par tiem.

Metilnaltreksona bromīda lietošana pacientiem ar kolostomu, peritoneālu katetru, akūtu divertikulu slimību vai fekāliju sablīvēšanos nav pētīta. Tādēļ šiem pacientiem Relistor jāievada piesardzīgi.

Pēc metilnaltreksona bromīda lietošanas pēcreģistrācijas periodā ziņots par GI perforācijas gadījumiem pacientiem ar stāvokļiem, kas var būt saistīti ar lokalizētu vai difūzu gastrointestinālā trakta sienas strukturālās integritātes samazinājumu (piem., peptiskās čūlas slimību, pseido nosprostoju (*Ogilvie* sindroms), divertikulu slimību, infiltrējošiem gastrointestinālā trakta ļaundabīgiem audzējiem vai metastāzēm vēdera dobumā). Lietojot metilnaltreksona bromīdu pacientiem ar šiem vai citiem stāvokļiem, kas varētu nelabvēlīgi ietekmēt gastrointestinālā trakta sienas integritāti (piem., Krona slimību), ir jāņem vērā vispārējais riska-ieguvuma profils. Jāvēro, vai pacientiem nesākas stīpras, ilgstošas vai progresējošas sāpes vēderā; metilnaltreksona bromīda lietošana jāpārtrauc, ja tiek novēroti šie simptomi.

#### Opioīdu lietošanas pārtraukšana

Simptomi, kas līdzinās opioīdu lietošanas pārtraukšanai, tostarp, hiperhidroze, drebuļi, vemšana, sāpes vēderā, sirdsklauves un pietvīkums, ir novēroti pacientiem, kuri tiek ārstēti ar metilnaltreksona bromīdu. Pacientiem ar hematoencefālās barjeras bojājumu var būt palielināts opioīdu lietošanas pārtraukšanas un/vai samazinātas analģēzijas risks. Parakstot metilnaltreksona bromīdu šādiem pacientiem, šis apstāklis ir jāņem vērā

#### Nātrija saturs

Viena šo zāļu deva satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Metilnaltreksona bromīds neietekmē citu citohroma P450 (CYP) izozīmu metabolizētu zāļu farmakokinētiku. CYP izozīmi minimāli metabolizē metilnaltreksona bromīdu. *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka metilnaltreksona bromīds nenomāc CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 aktivitāti, bet tas ir vājš CYP2D6 paraugsubstrāta metabolisma inhibitors. Pētījumā par zāļu klīnisko mijiedarbību veselīgiem pieaugušiem vīriešiem subkutāni ievadīta

0,3 mg/kg metilnaltreksona bromīda deva ievērojami neietekmēja dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāta) metabolismu.

Ar organisku katjonu transportēšanas mehānismu (*organic cation transporter* — OCT) saistītas zāļu mijiedarbības potenciāls starp metilnaltreksona bromīdu un OCT inhibitoru tika pētīts 18 veseliem indivīdiem, salīdzinot metilnaltreksona bromīda vienreizējas devas farmakokinētisko profilu pirms daudzkārtīgas 400 mg cimetidīna devu lietošanas un pēc tās. Metilnaltreksona bromīda nieru klīrenss pēc daudzkārtīgas cimetidīna devu lietošanas bija samazināts (no 31 l/st. līdz 18 l/st.). Tomēr kopējā klīrensa samazinājums bija niecīgs (no 107 l/st. līdz 95 l/st.). Attiecīgi netika novērotas nozīmīgas metilnaltreksona bromīda AUC (zemlīknes laukuma), kā arī  $C_{max}$ , izmaiņas pirms daudzkārtējas cimetidīna devu lietošanas un pēc tās.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par metilnaltreksona bromīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda lielu devu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Metilnaltreksonu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai metilnaltreksona bromīds izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota metilnaltreksona bromīda izdalīšanās mātes pienā. Lēmums par zīdīšanas turpināšanu/pārtraukšanu vai metilnaltreksona bromīda lietošanas turpināšanu/pārtraukšanu jāpieņem, izvērtējot barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un metilnaltreksona bromīda lietošanas ieguvumu mātei.

##### Fertilitāte

Relistor deva 150 mg/kg/dienā subkutānu injekciju veidā samazināja fertilitāti žurkām. Devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reizes pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkiem, lietojot subkutānu devu 0,3 mg/kg) neietekmēja fertilitāti vai vispārējo reproduktīvo funkciju.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Metilnaltreksona bromīds maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Var rasties reibonis, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošības profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības visiem metilnaltreksona bromīdu lietojušajiem pacientiem visās placebo kontrolētu pētījumu fāzēs bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja un gāzu uzkrāšanās. Visumā šī parādības bija viegli vai mēreni izteiktas.

##### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības tiek klasificētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

##### Nervu sistēmas traucējumi



Bieži: reibonis

Bieži: simptomi, kas līdzinās tiem, kuri rodas pēc opioīdu lietošanas pārtraukšanas (piemēram, drebuļi, trīce, rinoreja, piloerēcija, karstuma viļņi, sirdsklauves, hiperhidroze, vemšana, sāpes vēderā)  
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nav zināmi: kuņģa-zarnu trakta perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Bieži: vemšana

Ļoti bieži: sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, gāzu uzkrāšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, durstīšana, dedzināšana, sāpes, apsārtums, uztūkums)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem novērota ortostatiska hipotensija, kas saistīta ar 0,64 mg/kg devas ievadīšanu intravenozas bolus injekcijas veidā.

Ja notiek pārdozēšana, jākontrolē ortostatiskās hipotensijas pazīmes un simptomi, un jāziņo par tiem ārstam. Nepieciešamības gadījumā jāsaņem atbilstoša ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: caurejas līdzekļi, perifēro opioīdu receptoru antagonisti, ATĶ kods: A06AH01

Darbības mehānisms

Metilnaltreksona bromīds ir selektīvs opioīdu antagonists saistībai ar mu-receptoriem. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka metilnaltreksona bromīds ir opioīdu mu-receptoru antagonists (inhibīcijas konstante  $[K_i] = 28 \text{ nM}$ ) ar astoņas reizes mazāku potenci attiecībā uz opioīdu kappa-receptoriem ( $K_i = 230 \text{ nM}$ ) un stipri samazinātu afinitāti attiecībā uz opioīdu delta-receptoriem.

Metilnaltreksona bromīda kā ceturtējā amīna spēja šķērsot hematoencefālisko barjeru ir ierobežota. Tādēļ metilnaltreksona bromīds iedarbojas antagonistiski uz opioīdu mu-receptoriem perifērajos audos, piemēram, kuņģa un zarnu traktā, neizraisot centrālajā nervu sistēmā opioīdu ierosinātu pretsāpju iedarbību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar hroniskām sāpēm, ko neizraisa vēzis (12 mg deva)*

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošums, ārstējot opioīdu izraisītu aizcietējumu pacientiem ar hroniskām sāpēm, ko neizraisa vēzis, tika demonstrēta randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā (pētījums 3356). Šajā pētījumā pacientu vidējais vecums bija 49 gadi (diapazonā no 23 līdz 83); 60 % bija sievietes. Vairumam pacientu primārā diagnoze bija muguras sāpes.

Pētījumā 3356 salīdzināti 4 nedēļu ārstēšanas ar metilnaltreksona bromīdu režīmi — 12 mg deva reizi dienā un 12 mg deva katru otro dienu un placebo. 4 nedēļu dubultaklājam periodam sekoja 8 nedēļu atklāts periods, kura laikā metilnaltreksona bromīds bija jālieto pēc vajadzības, taču ne biežāk kā reizi dienā. Kopumā dubultaklājā periodā tika ārstēti 460 pacienti (12 mg metilnaltreksona bromīda reizi dienā, n = 150; 12 mg metilnaltreksona bromīda katru otro dienu, n = 148; placebo, n = 162). Pacientiem anamnēzē bija hroniskas sāpes, ko neizraisa vēzis, un viņi lietoja opioīdus stabilās devās — vismaz 50 mg perorālā morfīja ekvivalentu dienā. Pacientiem bija opioīdu izraisīts aizcietējums (atlases perioda laikā < 3 vēdera izejas nedēļā, nelietojot glābjošos medikamentus). Pacientiem bija jāpārtrauc visa iepriekšējā terapija ar caurejas līdzekļiem.

Pirmais primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars ar vēdera izeju, nelietojot glābjošos medikamentus, 4 stundu laikā pēc pirmās zāļu devas un otrs — aktīvo injekciju, kuru rezultātā notikusi jebkāda vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, procentuālais daudzums 4 stundu laikā dubultaklā fāzē. Vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, tika definēta kā vēdera izeja, kas notikusi, iepriekšējo 24 stundu laikā nelietojot caurejas līdzekļus.

Pacientu, kuriem bija vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, īpatsvars 4 stundu laikā pēc pirmās devas kombinētajā metilnaltreksona bromīda grupā bija 34,2 %, savukārt placebo grupā — 9,9 % (p < 0,001). Vidējais metilnaltreksona bromīda, ar kuru ārstējot, notika vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, procentuālais daudzums 4 stundu laikā lietošanai reizi dienā un lietošanai katru otro dienu bija attiecīgi 28,9 % un 30,2 %, salīdzinot attiecīgi ar 9,4 % un 9,3 % atbilstošajam placebo režīmam (p < 0,001).

Pielāgoto vidējo izmaiņu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, galvenais sekundārais mērķa kritērijs katras nedēļas vēdera izejai, nelietojot glābjošos medikamentus, 4 nedēļu dubultaklājā periodā bija 3,1 ārstēšanas grupā, kurā tika lietota 12 mg metilnaltreksona bromīda deva reizi dienā, 2,1 ārstēšanas grupā, kurā tika lietota 12 mg metilnaltreksona bromīda deva katru otro dienu, un 1,5 ārstēšanas grupā, kurā tika lietots placebo. Starpība starp grupām, kurās lietoja 12 mg metilnaltreksona bromīda devu reizi dienā un placebo, bija 1,6 vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā, kas ir statistiski (p < 0,001) un klīniski nozīmīga.

Ar citu sekundāro mērķa kritēriju tika izvērtēti pacienti, kuriem bija  $\geq 3$  vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā, īpatsvars 4 nedēļu dubultaklās fāzes laikā. Tas tika sasniegts 59 % pacientu grupā, kurā katru dienu tika saņemta 12 mg metilnaltreksona bromīda deva (p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo), 61 % pacientu, kuri to saņēma katru otro dienu (p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo), un 38 % pacientu, kuri saņēma placebo. Ar papildu analīzes palīdzību tika izvērtēti pacienti, kuri sasniedza  $\geq 3$  pilnīgas vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā un palielinājumu par  $\geq 1$  pilnīgu vēdera izeju, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā vismaz 3 no 4 ārstēšanas nedēļās. Tas tika sasniegts 28,7 % pacientu grupā, kurā katru dienu tika saņemta 12 mg metilnaltreksona bromīda deva (p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo), 14,9 % pacientu, kuri to saņēma katru otro dienu (p = 0,012 salīdzinājumā ar placebo), un 6,2 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Nav iegūti pierādījumi par dzimumu atšķirīgo ietekmi uz drošumu vai efektivitāti. Ietekmi uz rasi nebija iespējams analizēt, jo pētījuma populācijā dominēja kaukāziešu (90 %) izcelsmes pacienti. Opioīdu vidējā dienas deva ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem un pacientiem, kuri saņēma placebo, nozīmīgi neatšķīrās no sākotnējām vērtībām.

Sāpju stipruma rādītājos ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem un pacientiem, kuri saņēma placebo, nebija klīniski nozīmīgu izmaiņu, salīdzinot ar sākotnējām vērtībām.

Klīniskajos pētījumos netika izvērtēta metilnaltreksona bromīda lietošana vairāk nekā 48 nedēļu ilgi opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai.

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību*

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošība, ārstējot opioīdu izraisītu aizcietējumu paliatīvajā aprūpē esošiem slimniekiem, tika demonstrēta divos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos. Šajos pētījumos pacientu vidējais vecums bija 68 gadi (diapazonā no 21 līdz 100); 51 % bija sievietes. Abos pētījumos pacientiem bija progresējoša slimība terminālā stadijā ar ierobežotu dzīvildzi, un vairumam primārā diagnoze bija neārstējams audzējs; citas primārās diagnozes bija HOPS (hroniska obstruktīva plaušu slimība)/emfizēma terminālā stadijā, kardiovaskulārā slimība/sirds mazspēja, Alzheimeras slimība/demence, HIV/AIDS vai citas progresējošas slimības. Pirms skrīninga pacientiem bija opioīdu izraisīts aizcietējums (< 3 zarnu iztukšošanās reizes iepriekšējā nedēļā vai nebija notikusi zarnu iztukšošanās > 2 dienas).

Pētījumā 301 salīdzināja metilnaltreksona bromīda vienreizēju, dubultaklu, subkutānu 0,15 mg/kg vai 0,3 mg/kg devu ar placebo. Pēc dubultaklās devas saņemšanas sekoja atklāts 4 nedēļu lietošanas periods, kura laikā metilnaltreksona bromīds tika lietots pēc vajadzības, bet ne biežāk kā 1 deva 24 stundu laikā. Abos pētījuma posmos pacienti turpināja saņemt caurejas līdzekļus parastā režīmā. Kopumā pētījuma dubultaklajā posmā tika ārstēti 154 pacienti (metilnaltreksona bromīds 0,15 mg/kg, n = 47; metilnaltreksona bromīds 0,3 mg/kg, n = 55; placebo, n = 52). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kas nesaņēma glābjošo caurejas līdzekļa devu 4 stundu laikā pēc pētījuma zāļu dubultaklās devas saņemšanas. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētajiem pacientiem 4 stundu laikā pēc dubultaklās devas bija ievērojami biežāka vēdera izeja (62 %, ja deva bija 0,15 mg/kg, un 58 %, ja deva bija 0,3 mg/kg) nekā placebo saņēmušajiem pacientiem (14 %); p<0,0001 katrai devai, salīdzinot ar placebo).

Dubultaklajā pētījumā 302 salīdzināja zemādas metilnaltreksona bromīda devu lietošanu katru otro dienu divu nedēļu garumā ar placebo. Pirmajā nedēļā (1., 3., 5., 7. dienās) pacienti saņēma 0,15 mg/kg metilnaltreksona bromīda vai placebo. Otrajā nedēļā pacientam ordinēto devu varēja palielināt līdz 0,30 mg/kg, ja līdz 8. dienai pacientam bija divas vai mazāk vēdera izejas bez caurejas līdzekļu lietošanas. Pacientam ordinēto devu varēja samazināt jebkurā laikā, pamatojoties uz panesamību. Tika analizēti dati par 133 pacientiem (62 saņēma metilnaltreksona bromīdu, 71 placebo). Bija divi primārie mērķa kritēriji: pacientu īpatsvars ar vēdera izeju bez caurejas zālēm 4 stundu laikā pēc pirmās zāļu devas un pacientu īpatsvars ar vēdera izeju bez caurejas līdzekļiem 4 stundu laikā pēc vismaz divām no četrām pirmajām zāļu devām. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem bija biežāka vēdera izeja 4 stundu laikā pēc pirmās devas (48 %) nekā placebo saņēmušiem pacientiem (16 %); p<0,0001. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem bija arī ievērojami biežāka vēdera izeja 4 stundu laikā pēc vismaz divu no pirmo 4 devu lietošanas (52 %) nekā placebo saņēmušiem pacientiem (9 %); p<0,0001. Izkārnījumu konsistence pacientiem, kuriem sākotnēji bija mīksti izkārnījumi, būtiski neuzlabojās.

Abos pētījumos nebija pierādījumu par zāļu drošuma un efektivitātes atšķirību atkarībā no vecuma un dzimuma. Ietekmi atkarībā no rases analizēt nebija iespējams, jo pētījuma populācija galvenokārt bija baltā rase (88 %).

Pētījumā 302 tika novērots atbildes reakcijas noturīgums, jo vēdera izejas biežums bija pastāvīgs visu divu nedēļu dubultaklās lietošanas laikā, sākot no 1. devas līdz 7.

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošums tika konstatēti arī atklātā lietošanā pētījumā 301, no 2. dienas līdz 4. nedēļai, kā arī divos atklātos pētījumu pagarinājumos (301EXT un 302EXT), kuros metilnaltreksona bromīds nepieciešamības gadījumā tika lietots līdz pat 4 mēnešus ilgi (tikai 8 pacienti sasniedza šo termiņu). 136 pacienti no pētījuma 301, 21 pacients no pētījuma 301EXT un 82 pacienti no pētījuma 302EXT saņēma vismaz vienu atklātu devu. Relistor ievadīja ik pēc 3,2 dienām (vidējais dozēšanas intervāls diapazonā no 1 līdz 39 dienām).

Pacientiem, kuri turpināja lietošanu, vēdera izejas biežums saglabājās visu pētījumu pagarinājumu laiku.

Šajos pētījumos ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem nenovēroja būtisku saistību starp opioīda pamatdevu un vēdera izeju. Turklāt opioīda vidējā dienas deva būtiski neatšķīrās no pamatdevas pacientiem, kas saņēma metilnaltreksona bromīdu, un pacientiem, kas saņēma placebo. Metilnaltreksona bromīdu vai placebo saņēmušiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas sāpju novērtējumā, salīdzinot ar pamatdevu.

### Ietekme uz sirds repolarizāciju

Metilnaltreksona bromīda vienreizējas subkutānas devas (0,15, 0,30 un 0,50 mg/kg) dubultklā, randomizētā, paralēlu grupu EKG pētījumā ar 207 veseliem brīvprātīgajiem netika konstatēta QT/QTc intervāla pagarināšanās, kā arī netika gūti pierādījumi par ietekmi uz sekundārajiem EKG parametriem vai līknes morfoloģiju, salīdzinot ar placebo un pozitīvo kontroles grupu (perorāli lietots moksifloksacīns 400 mg).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Metilnaltreksona bromīds ātri absorbējas, maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta aptuveni 0,5 stundas pēc subkutānas ievadīšanas. Palielinot devu no 0,15 mg/kg līdz 0,5 mg/kg, proporcionāli palielinās  $C_{max}$  un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC). 0,30 mg/kg subkutānās devas absolūtā biopieejamība, salīdzinot ar 0,30 mg/kg intravenozu devu, ir 82 %.

### Izkliede

Metilnaltreksona bromīds mēreni izplatās audos. Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ( $V_{ss}$ ) ir aptuveni 1,1 l/kg. Ar līdzsvara dialīzes metodi noteikts, ka metilnaltreksona bromīds vāji saistās pie cilvēka plazmas proteīniem (no 11,0 % līdz 15,3 %).

### Biotransformācija

Pamatojoties uz metilnaltreksona bromīda metabolītu daudzumu, kas atklāts izdalījumos, metilnaltreksona bromīds cilvēka organismā metabolizējas mēreni. Metabolisma primārais ceļš ir pārvēršanās par metil-6-naltreksola izomēriem un metilnaltreksona sulfātu. Katram metil-6-naltreksola izomēram ir mazliet mazāka antagonista aktivitāte nekā pamatsavienojumam un zemāka koncentrācija plazmā, aptuveni 8 % no ar zālēm saistītām vielām. Metilnaltreksona sulfāts ir neaktīvs metabolīts, un tā koncentrācija plazmā ir aptuveni 25 % no ar zālēm saistītajām vielām. Metilnaltreksona bromīda N-demetilēšana par naltreksonu nav būtiska un veido 0,06 % no ievadītās devas.

### Eliminācija

Metilnaltreksona bromīds galvenokārt tiek izdalīts nemainītā aktīvās vielas formā. Aptuveni puse devas tiek izdalīta ar urīnu un mazliet mazāk ar fecēm. Pilnīgās eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 8 stundas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

8 pacientiem ar Child-Pugh A klases viegliem aknu darbības traucējumiem un 8 pacientiem ar *Child-Pugh* B klases mēreniem aknu darbības traucējumiem tika pētīta šo traucējumu ietekme uz metilnaltreksona bromīda sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Rezultāti liecināja, ka aknu darbības traucējumiem nav būtiskas ietekmes uz metilnaltreksona bromīda AUC un  $C_{max}$ . Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz metilnaltreksona bromīda farmakokinētiku netika pētīta.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pētījumā ar brīvprātīgajiem, kuriem bija dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi un kas saņēma 0,30 mg/kg vienreizēju metilnaltreksona bromīda devu, nieru darbības traucējumi ievērojami ietekmēja metilnaltreksona bromīda izdalīšanos caur nierēm. Palielinoties nieru darbības traucējumu smagumam, metilnaltreksona bromīda nieru klirens samazinās. Smagi nieru darbības traucējumi 8 līdz 9 reizes samazināja metilnaltreksona bromīda nieru klirensu, taču tas izraisīja tikai divkārtu kopējās metilnaltreksona bromīda iedarbības palielināšanos (AUC).  $C_{max}$  būtiski nemainījās. Pētījumi ar nieru mazspējas pacientiem terminālā stadijā, kam nepieciešama dialīze, netika veikti.

### *Pediātriskā populācija*

Pētījumi ar pediātrijas grupas pacientiem netika veikti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Gados vecāki cilvēki*

Salīdzinošā pētījumā par vienreizējā devā un daudzkārtīgās devās intravenozi ievadīta metilnaltreksona bromīda farmakokinētiskajiem profiliem, ievadot 24 mg devu veseliem, jauniem (no 18 līdz 45 gadiem,  $n = 10$ ) un vecāka gadagājuma (65 gadi un vairāk,  $n = 10$ ) indivīdiem, tika konstatēts, ka vecuma ietekme uz metilnaltreksona bromīda iedarbību ir neliela. Vecāka gadagājuma indivīdiem vidējā līdzsvara koncentrācijas  $C_{max}$  un AUC bija 545 ng/ml un 412 ng x h/ml, kas bija aptuveni par 8,1 % un 20 % vairāk nekā jauniem indivīdiem. Tādēļ devas pielāgošana vecuma dēļ nav ieteicama.

### *Dzimums*

Netika novērotas būtiskas atšķirības atkarībā no dzimuma.

### *Svars*

Veselu indivīdu farmakokinētisko datu integrētā analīze parādīja, ka, pielāgojot mg/kg izteiktu metilnaltreksona bromīda devu indivīda sveram, iedarbība palielinājās līdz ar svara pieaugumu. Vidējā metilnaltreksona bromīda iedarbība, lietojot 0,15 mg/kg devu, ja indivīda svars ir no 38 kg līdz 114 kg, bija 179 ng x h/ml (diapazons = 139–240). Šādu 0,15 mg/kg devas iedarbību var sasniegt ar sveram piesaistītu devas pielāgošanu, lietojot 8 mg devu, ja ķermeņa svars ir no 38 kg līdz 62 kg, un 12 mg devu, ja ķermeņa svars ir no 62 līdz 114 kg, lai iegūtu vidējo iedarbību 187 ng x h/ml (diapazons = 148–220). Analīze arī parādīja, ka 8 mg deva, ja ķermeņa svars ir no 38 līdz 62 kg, un 12 mg deva, ja ķermeņa svars ir no 62 līdz 114 kg, attiecīgi atbilst 0,16 mg/kg vidējai devai (diapazons = 0,21–0,13) un 0,16 mg/kg (diapazons = 0,19–0,11), pamatojoties uz ķermeņa svaru sadalījumu pacientiem, kas piedalījās pētījumā 301 un 302.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Ietekme uz sirdsdarbību tika novērota dažos neklīniskos pētījumos ar suņiem (darbības potenciālu pagarināšanās Purkinjē šķiedrās vai QTc intervāla pagarināšanās). Šīs iedarbības mehānisms nav zināms, tomēr cilvēka sirds kālija jonu kanāli (hERG) nav iesaistīti.

Relistor 150 mg/kg/dienā devas subkutānas injekcijas samazināja žurku auglību. Devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reižu pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkam, lietojot devu 0,3 mg/kg subkutānas injekcijas veidā) neietekmēja auglību vai vispārējo reproduktīvo funkciju.

Netika gūti pierādījumi par teratogēno iedarbību žurkām un trušiem. Relistor 150/100 mg/kg/dienā devas subkutānas injekcijas veidā samazināja žurku pēcnācēju svaru; devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reižu pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkam, lietojot devu 0,3 mg/kg subkutānas injekcijas veidā) neietekmēja grūtniecību, dzemdības vai pēcnācēju dzīvildzi un augšanu.

Metilnaltreksona bromīds izdalās žurku pienā laktācijas periodā.

Pētījumi veikti ar jaunām žurkām un suņiem. Pēc metilnaltreksona bromīda intravenozas injekcijas konstatēja, ka jaunās žurkas pret metilnaltreksona toksicitāti ir jutīgākas nekā pieaugušas žurkas. Jaunām žurkām, kurām 13 nedēļas intravenozi ievadīja metilnaltreksona bromīdu, nevēlamas klīniskas pazīmes (krampji un elpošanas traucējumi) radās pie devas ( $\geq 3$  mg/kg dienā) un iedarbības līmeņa (5,4 reizes lielāka iedarbība {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, ievadot subkutāni devu 0,15 mg/kg), kas bija zemāki par tiem, kas izraisīja līdzīgu toksicitāti pieaugušām žurkām (20 mg/kg dienā). Jaunām žurkām, lietojot 1 mg/kg dienā, un pieaugušām žurkām, lietojot 5 mg/kg dienā (attiecīgi 1,6 un 7,8 reizes lielāka iedarbība {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, subkutāni ievadot devu 0,15 mg/kg), blakusparādības neradās.

Pēc intravenozas metilnaltreksona bromīda injicēšanas 13 nedēļu laikā līdzīgu ar metilnaltreksonu saistītu toksicitāti novēroja gan jauniem, gan pieaugušiem suņiem. Pieaugušiem un jauniem suņiem, ievadot metilnaltreksona bromīdu pa 20 mg/kg dienā, novēroja klīniskās pazīmes, kas liecina par toksisku ietekmi uz CNS, un QTc intervāla pagarināšanos. Lietojot 5 mg/kg dienā lielu devu (kas rada 44 reizes lielāku iedarbību {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, ievadot subkutāni 0,15 mg/kg devu), nevēlamu ietekmi ne jauniem, ne pieaugušiem suņiem nekonstatēja.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
Nātrijs kalcija edetāts  
Glicīna hidrohlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe (pH regulēšanai)  
Nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

18 mēneši.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Katra pilnšļirce satur 0,4 ml šķīduma injekcijām.

1. klases caurspīdīga stikla pilnšļirce ar nerūsējošā tērauda adatu, plastmasas virzuli un cietu polipropilēna adatas pārsegu.

Iepakojumi ar 4, 7, 8 un 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. 02. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 27. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relistor 12 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 0,6 ml pilnšļircē satur 12 mg metilnaltreksona bromīda (*methylnaltrexone bromide*).

Viens ml šķīduma satur 20 mg metilnaltreksona bromīda (*methylnaltrexone bromide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcijas).

Dzidrs šķīdums no bezkrāsaina līdz bāli dzeltenam, bez redzamu daļiņu piemaisījumiem.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Relistor ir indicēts opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai, ja terapija ar caurejas līdzekļiem nav pietiekama, 18 gadus veciem un vecākiem pieaugušiem pacientiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar hroniskām sāpēm (izņemot paliatīvajā aprūpē esošus pacientus ar progresējošu slimību)*

Ieteicamā metilnaltreksona bromīda deva ir 12 mg (0,6 ml šķīduma), kas pēc vajadzības tiek ievadīta subkutāni — vismaz 4 devas nedēļā, līdz vienai reizei dienā (7 devas nedēļā).

Uzsākot šo pacientu ārstēšanu ar Relistor, ārstēšana ar parastajiem caurejas līdzekļiem ir jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību (paliatīvajā aprūpē esošiem pacientiem)*

Ieteicamā metilnaltreksona bromīda deva ir 8 mg (0,4 ml šķīduma) (pacientiem ar svaru 38–61 kg) vai 12 mg (0,6 ml šķīduma) (pacientiem ar svaru 62–114 kg).

Parastā lietošanas shēma ir viena deva katru otro dienu. Atkarībā no klīniskās ainas devas var lietot arī retāk.

Vienīgi tad, ja iepriekšējās dienas deva nav izraisījusi nekādu reakciju (zarnu peristaltiku), pacienti drīkst saņemt divas secīgas devas ar 24 stundu intervālu.

Pacientiem, kas sver mazāk par 38 kg vai vairāk par 114 kg, jāizmanto Relistor flakoni, jo ar pilnšļirci nav iespējams precīzi ievadīt ieteicamo devu mg/kg.

Paliatīvajā aprūpē esošiem pacientiem Relistor tiek pievienots ārstēšanai ar parastajiem caurejas līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).



## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana saistībā ar vecumu nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) metilnaltreksona bromīda deva jāsamazina no 12 mg uz 8 mg (0,4 ml šķīduma), ja pacientu svars ir no 62 līdz 114 kg. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri sver mazāk par 62 kg vai vairāk par 114 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu), mg/kg veidā izteiktā deva jāsamazina par 50 %. Šiem pacientiem jāizmanto Relistor flakoni, nevis pilnšļirce. Nav datu par pacientiem ar terminālās stadijas nieru mazspēju, kuriem tiek veikta dialīze, un šiem pacientiem neiesaka lietot metilnaltreksona bromīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem un mēreniem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh C klase), un šiem pacientiem neiesaka lietot metilnaltreksona bromīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Metilnaltreksona bromīda drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Relistor ievada, injicējot subkutāni.

Injekciju vietas ieteicams mainīt. Nav ieteicams injicēt vietās, kur āda ir plāna, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Neinjicēt rētaudos vai striju vietās.

Trīs ieteicamās Relistor injekciju vietas ir augšstilbi, vēders un augšdelmi.

Relistor var injicēt neatkarīgi no ēšanas.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Saistībā ar iespējamu kuņģa-zarnu trakta perforāciju metilnaltreksona bromīda lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar mehānisku kuņģa un zarnu trakta nosprostojumu vai aizdomām par to, pacientiem, kuriem pastāv palielināts atkārtota nosprostojuma risks vai pacientiem ar akūti operējamu vēderu.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Smagi simptomi vai simptomu pastiprināšanās

Pacienti jāinformē, ka ir nekavējoties jāziņo, ja radušies smagi, nepārejoši un/vai progresējoši simptomi.

Ja lietošanas laikā rodas smaga vai nepārtraukta caureja, pacientiem jāiesaka pārtraukt metilnaltreksona bromīda lietošanu un konsultēties ar ārstu.

### Aizcietējums, kas nav saistīts ar opioīdu lietošanu

Metilnaltreksona bromīda aktivitāte ir pētīta pacientiem ar opioīdu izraisītu aizcietējumu. Tādēļ Relistor nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem aizcietējums radies citu iemeslu, nevis opioīdu lietošanas dēļ.

#### Ātrs defekācijas sākums

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka metilnaltreksona bromīda lietošana var izraisīt ātru (vidēji 30 līdz 60 minūšu laikā) defekācijas sākumu.

#### Ārstēšanas ilgums

##### *Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību*

Klīniskajos pētījumos ārstēšana ar metilnaltreksona bromīdu pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību nav pētīta ilgāk par 4 mēnešiem, tāpēc tā jālieto tikai ierobežotu laika periodu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Aknu un nieru darbības traucējumi

Metilnaltreksona bromīds nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai terminālas stadijas nieru mazspēju, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Gastrointestinālas (GI) slimības un GI perforācija

Metilnaltreksona bromīds jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir zināmi GI trakta bojājumi vai ir aizdomas par tiem.

Metilnaltreksona bromīda lietošana pacientiem ar kolostomu, peritoneālu katetru, akūtu divertikulu slimību vai fekāliju sablīvēšanos nav pētīta. Tādēļ šiem pacientiem Relistor jāievada piesardzīgi.

Pēc metilnaltreksona bromīda lietošanas pēcreģistrācijas periodā ziņots par GI perforācijas gadījumiem pacientiem ar stāvokļiem, kas var būt saistīti ar lokalizētu vai difūzu gastrointestinālā trakta sienas strukturālās integritātes samazinājumu (piem., peptiskās čūlas slimību, pseido nosprostojumu (*Ogilvie* sindroms), divertikulu slimību, infiltrējošiem gastrointestinālā trakta ļaundabīgiem audzējiem vai metastāzēm vēdera dobumā). Lietojot metilnaltreksona bromīdu pacientiem ar šiem vai citiem stāvokļiem, kas varētu nelabvēlīgi ietekmēt gastrointestinālā trakta sienas integritāti (piem., Krona slimību), ir jāņem vērā vispārējais riska-ieguvuma profils. Jāvēro, vai pacientiem nesākas stipras, ilgstošas vai progresējošas sāpes vēderā; metilnaltreksona bromīda lietošana jāpārtrauc, ja tiek novēroti šie simptomi.

#### Opioīdu lietošanas pārtraukšana

Simptomi, kas līdzinās opioīdu lietošanas pārtraukšanai, tostarp, hiperhidroze, drebuļi, vemšana, sāpes vēderā, sirdsklauves un pietvīkums, ir novēroti pacientiem, kuri tiek ārstēti ar metilnaltreksona bromīdu. Pacientiem ar hematoencefālās barjeras bojājumu var būt palielināts opioīdu lietošanas pārtraukšanas un/vai samazinātas analgēzijas risks. Parakstot metilnaltreksona bromīdu šādiem pacientiem, šis apstāklis ir jāņem vērā

#### Nātrija saturs

Viena šo zāļu deva satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, būtībā tās ir nātriju nesaturošas .

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Metilnaltreksona bromīds neietekmē citu citohroma P450 (CYP) izozīmu metabolizētu zāļu farmakokinētiku. CYP izozīmi minimāli metabolizē metilnaltreksona bromīdu. *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka metilnaltreksona bromīds nenomāc CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 aktivitāti, bet tas ir vājš CYP2D6 paraugsubstrāta metabolisma inhibitors. Pētījumā par zāļu klīnisko mijiedarbību veseliem pieaugušiem vīriešiem subkutāni ievadīta 0,3 mg/kg metilnaltreksona bromīda deva ievērojami neietekmēja dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāta) metabolismu.

Ar organisku katjonu transportēšanas mehānismu (*organic cation transporter* — OCT) saistītas zāļu mijiedarbības potenciāls starp metilnaltreksona bromīdu un OCT inhibitoru tika pētīts 18 veselīgiem indivīdiem, salīdzinot metilnaltreksona bromīda vienreizējas devas farmakokinētisko profilu pirms daudzkārtīgas 400 mg cimetidīna devu lietošanas un pēc tās. Metilnaltreksona bromīda nieru klīrenss pēc daudzkārtīgas cimetidīna devu lietošanas bija samazināts (no 31 l/st. līdz 18 l/st.). Tomēr kopējā klīrensa samazinājums bija niecīgs (no 107 l/st. līdz 95 l/st.). Attiecīgi netika novērotas nozīmīgas metilnaltreksona bromīda AUC (zemlīknes laukuma), kā arī  $C_{max}$ , izmaiņas pirms daudzkārtējas cimetidīna devu lietošanas un pēc tās.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par metilnaltreksona bromīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda lielu devu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Metilnaltreksona bromīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai metilnaltreksona bromīds izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota metilnaltreksona bromīda izdalīšanās mātes pienā. Lēmums par zīdīšanas turpināšanu/pārtraukšanu vai metilnaltreksona bromīda lietošanas turpināšanu/pārtraukšanu jāpieņem, izvērtējot barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un metilnaltreksona bromīda lietošanas ieguvumu mātei.

##### Fertilitāte

Relistor deva 150 mg/kg/dienā subkutānu injekciju veidā samazināja fertilitāti žurkām. Devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reizes pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkiem, lietojot subkutānu devu 0,3 mg/kg) neietekmēja fertilitāti vai vispārējo reproduktīvo funkciju.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Metilnaltreksona bromīds maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Var rasties reibonis, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošības profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības visiem metilnaltreksona bromīdu lietojušajiem pacientiem visās placebo kontrolētu pētījumu fāzēs bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja un gāzu uzkrāšanās. Visumā šīs parādības bija viegli vai mēreni izteiktas.

##### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības tiek klasificētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

##### Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis

Bieži: simptomi, kas līdzinās tiem, kuri rodas pēc opioīdu lietošanas pārtraukšanas (piemēram, drebuļi, trīce, rinoreja, piloerekcija, karstuma viļņi, sirdsklauves, hiperhidroze, vemšana, sāpes vēderā)

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nav zināmi: kuņģa-zarnu trakta perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Bieži: vemšana

Ļoti bieži: sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, gāzu uzkrāšanās

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, durstīšana, dedzināšana, sāpes, apsārtums, uztūkums)

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem novērota ortostatiska hipotensija, kas saistīta ar 0,64 mg/kg devas ievadīšanu intravenozas bolus injekcijas veidā.

Ja notiek pārdozēšana, jākontrolē ortostatiskās hipotensijas pazīmes un simptomi, un jāziņo par tiem ārstam. Nepieciešamības gadījumā jāsaņem atbilstoša ārstēšana.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: caurejas līdzekļi, perifēro opioīdu receptoru antagonisti, ATĶ kods: A06AH01

#### Darbības mehānisms

Metilnaltreksona bromīds ir selektīvs opioīdu antagonists saistībai ar mu-receptoriem. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka metilnaltreksona bromīds ir opioīdu mu-receptoru antagonists (inhibīcijas konstante  $[K_i] = 28 \text{ nM}$ ) ar astoņas reizes mazāku potenci attiecībā uz opioīdu kappa-receptoriem ( $K_i = 230 \text{ nM}$ ) un stipri samazinātu afinitāti attiecībā uz opioīdu delta-receptoriem.

Metilnaltreksona bromīda kā ceturtējā amīna spēja šķērsot hematoencefālisko barjeru ir ierobežota. Tādēļ metilnaltreksona bromīds iedarbojas antagonistiski uz opioīdu mu-receptoriem perifērajos audos, piemēram, kuņģa un zarnu traktā, neizraisot centrālajā nervu sistēmā opioīdu ierosinātu pretsāpju iedarbību.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar hroniskām sāpēm, ko neizraisa vēzis*

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošums, ārstējot opioīdu izraisītu aizcietējumu pacientiem ar hroniskām sāpēm, ko neizraisa vēzis, tika demonstrēta randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā (pētījums 3356). Šajā pētījumā pacientu vidējais vecums bija 49 gadi (diapazonā no 23 līdz 83); 60 % bija sievietes. Vairumam pacientu primārā diagnoze bija muguras sāpes.

Pētījumā 3356 salīdzināti 4 nedēļu ārstēšanas ar metilnaltreksona bromīdu režīmi — 12 mg deva reizi dienā un 12 mg deva katru otro dienu un placebo. 4 nedēļu dubultaklajam periodam sekoja 8 nedēļu atklāts periods, kura laikā metilnaltreksona bromīds bija jālieto pēc vajadzības, taču ne biežāk kā reizi dienā. Kopumā dubultaklajā periodā tika ārstēti 460 pacienti (12 mg metilnaltreksona bromīda reizi dienā,  $n = 150$ ; 12 mg metilnaltreksona bromīda katru otro dienu,  $n = 148$ ; placebo,  $n = 162$ ). Pacientiem anamnēzē bija hroniskas sāpes, ko neizraisa vēzis, un viņi lietoja opioīdus stabilās devās — vismaz 50 mg perorālā morfīja ekvivalentu dienā. Pacientiem bija opioīdu izraisīts aizcietējums (atlases perioda laikā  $< 3$  vēdera izejas nedēļā, nelietojot glābjošos medikamentus). Pacientiem bija jāpārtrauc visa iepriekšējā terapija ar caurejas līdzekļiem.

Pirmais primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars ar vēdera izeju, nelietojot glābjošos medikamentus, 4 stundu laikā pēc pirmās zāļu devas un otrais — aktīvo injekciju, kuru rezultātā notikusi jebkāda vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, procentuālais daudzums 4 stundu laikā dubultaklā fāzē. Vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, tika definēta kā vēdera izeja, kas notikusi, iepriekšējo 24 stundu laikā nelietojot caurejas līdzekļus.

Pacientu, kuriem bija vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, īpatsvars 4 stundu laikā pēc pirmās devas kombinētajā metilnaltreksona bromīda grupā bija 34,2 %, savukārt placebo grupā — 9,9 % ( $p < 0,001$ ). Vidējais metilnaltreksona bromīda, ar kuru ārstējot, notika vēdera izeja, nelietojot glābjošos medikamentus, procentuālais daudzums 4 stundu laikā lietošanai reizi dienā un lietošanai katru otro dienu bija attiecīgi 28,9 % un 30,2 %, salīdzinot attiecīgi ar 9,4 % un 9,3 % atbilstošajam placebo režīmam ( $p < 0,001$ ).

Pielāgoto vidējo izmaiņu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, galvenais sekundārais mērķa kritērijs katras nedēļas vēdera izejai, nelietojot glābjošos medikamentus, 4 nedēļu dubultaklajā periodā bija 3,1 ārstēšanas grupā, kurā tika lietota 12 mg metilnaltreksona bromīda deva reizi dienā, 2,1 ārstēšanas grupā, kurā tika lietota 12 mg metilnaltreksona bromīda deva katru otro dienu, un 1,5 ārstēšanas grupā, kurā tika lietots placebo. Starpība starp grupām, kurās lietoja 12 mg metilnaltreksona bromīda devu reizi dienā un placebo, bija 1,6 vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā, kas ir statistiski ( $p < 0,001$ ) un klīniski nozīmīga.

Ar citu sekundāro mērķa kritēriju tika izvērtēts pacientu, kuriem bija  $\geq 3$  vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā, īpatsvars 4 nedēļu dubultaklās fāzes laikā. Tas tika sasniegts 59 % pacientu grupā, kurā katru dienu tika saņemta 12 mg metilnaltreksona bromīda deva ( $p < 0,001$  salīdzinājumā ar placebo), 61 % pacientu, kuri to saņēma katru otro dienu ( $p < 0,001$  salīdzinājumā ar placebo), un 38 % pacientu, kuri saņēma placebo. Ar papildu analīzes palīdzību tika izvērtēts pacientu, kuri sasniedza  $\geq 3$  pilnīgas vēdera izejas, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā un palielinājumu par  $\geq 1$  pilnīgu vēdera izeju, nelietojot glābjošos medikamentus, nedēļā vismaz 3 no 4 ārstēšanas nedēļās. Tas tika sasniegts 28,7 % pacientu grupā, kurā katru dienu tika saņemta 12 mg metilnaltreksona bromīda deva ( $p < 0,001$  salīdzinājumā ar placebo), 14,9 % pacientu, kuri to saņēma katru otro dienu ( $p = 0,012$  salīdzinājumā ar placebo), un 6,2 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Nav iegūti pierādījumi par dzimumu atšķirīgo ietekmi uz drošumu vai efektivitāti. Ietekmi uz rasi nebija iespējams analizēt, jo pētījuma populācijā dominēja kaukāziešu (90 %) izcelsmes pacienti. Opioīdu vidējā dienas deva ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem un pacientiem, kuri saņēma placebo, nozīmīgi neatšķīrās no sākotnējām vērtībām.

Sāpju stipruma rādītājos ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem un pacientiem, kuri saņēma placebo, nebija klīniski nozīmīgu izmaiņu, salīdzinot ar sākotnējām vērtībām.

Klīniskajos pētījumos netika izvērtēta metilnaltreksona bromīda lietošana vairāk nekā 48 nedēļu ilgi opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai.

*Opioīdu izraisīts aizcietējums pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību*

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošība, ārstējot opioīdu izraisītu aizcietējumu paliatīvajā aprūpē esošiem slimniekiem, tika demonstrēta divos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos. Šajos pētījumos pacientu vidējais vecums bija 68 gadi (diapazonā no 21 līdz 100); 51 % bija sievietes. Abos pētījumos pacientiem bija progresējoša slimība terminālā stadijā ar ierobežotu dzīvildzi, un vairumam primārā diagnoze bija neārstējams audzējs; citas primārās diagnozes bija HOPS (hroniska obstruktīva plaušu slimība)/emfizēma terminālā stadijā, kardiovaskulārā slimība/sirds mazspēja, Alcheimera slimība/demence, HIV/AIDS vai citas progresējošas slimības. Pirms skrīninga pacientiem bija opioīdu izraisīts aizcietējums (< 3 zarnu iztukšošanās reizes iepriekšējā nedēļā vai nebija notikusi zarnu iztukšošanās > 2 dienas).

Pētījumā 301 salīdzināja metilnaltreksona bromīda vienreizēju, dubultaklu, subkutānu 0,15 mg/kg vai 0,3 mg/kg devu ar placebo. Pēc dubultaklās devas saņemšanas sekoja atklāts 4 nedēļu lietošanas periods, kura laikā metilnaltreksona bromīds tika lietots pēc vajadzības, bet ne biežāk kā 1 deva 24 stundu laikā. Abos pētījuma posmos pacienti turpināja saņemt caurejas līdzekļus parastā režīmā. Kopumā pētījuma dubultaklajā posmā tika ārstēti 154 pacienti (metilnaltreksona bromīds 0,15 mg/kg, n = 47; metilnaltreksona bromīds 0,3 mg/kg, n = 55; placebo, n = 52). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kas nesaņēma glābjošo caurejas līdzekļa devu 4 stundu laikā pēc pētījuma zāļu dubultaklās devas saņemšanas. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētajiem pacientiem 4 stundu laikā pēc dubultaklās devas bija ievērojami biežāka vēdera izeja (62 %, ja deva bija 0,15 mg/kg, un 58 %, ja deva bija 0,3 mg/kg) nekā placebo saņēmušajiem pacientiem (14 %); p<0,0001 katrai devai, salīdzinot ar placebo).

Dubultaklajā pētījumā 302 salīdzināja zemādas metilnaltreksona bromīda devu lietošanu katru otro dienu divu nedēļu garumā ar placebo. Pirmajā nedēļā (1., 3., 5., 7. dienās) pacienti saņēma 0,15 mg/kg metilnaltreksona bromīda vai placebo. Otrajā nedēļā pacientam ordinēto devu varēja palielināt līdz 0,30 mg/kg, ja līdz 8. dienai pacientam bija divas vai mazāk vēdera izejas bez caurejas līdzekļu lietošanas. Pacientam ordinēto devu varēja samazināt jebkurā laikā, pamatojoties uz panesamību. Tika analizēti dati par 133 pacientiem (62 saņēma metilnaltreksona bromīdu, 71 placebo). Bija divi primārie mērķa kritēriji: pacientu īpatsvars ar vēdera izeju bez caurejas zālēm 4 stundu laikā pēc pirmās zāļu devas un pacientu īpatsvars ar vēdera izeju bez caurejas līdzekļiem 4 stundu laikā pēc vismaz divām no četrām pirmajām zāļu devām. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētajiem pacientiem bija biežāka vēdera izeja 4 stundu laikā pēc pirmās devas (48 %) nekā placebo saņēmušiem pacientiem (16 %); p<0,0001. Ar metilnaltreksona bromīdu ārstētajiem pacientiem bija arī ievērojami biežāka vēdera izeja 4 stundu laikā pēc vismaz divu no pirmo 4 devu lietošanas (52 %) nekā placebo saņēmušiem pacientiem (9 %); p<0,0001. Izkārnījumu konsistence pacientiem, kuriem sākotnēji bija mīksti izkārnījumi, būtiski neuzlabojās.

Abos pētījumos nebija pierādījumu par zāļu drošuma un efektivitātes atšķirību atkarībā no vecuma un dzimuma. Ietekmi atkarībā no rases analizēt nebija iespējams, jo pētījuma populācija galvenokārt bija baltā rase (88 %).

Pētījumā 302 tika novērots atbildes reakcijas noturīgums, jo vēdera izejas biežums bija pastāvīgs visu divu nedēļu dubultaklās lietošanas laikā, sākot no 1. devas līdz 7.

Metilnaltreksona bromīda efektivitāte un drošums tika konstatēti arī atklātā lietošanā pētījumā 301, no 2. dienas līdz 4. nedēļai, kā arī divos atklātos pētījumu pagarinājumos (301EXT un 302EXT), kuros metilnaltreksona bromīds nepieciešamības gadījumā tika lietots līdz pat 4 mēnešus ilgi (tikai 8 pacienti sasniedza šo termiņu). 136 pacienti no pētījuma 301, 21 pacients no pētījuma 301EXT un 82 pacienti no pētījuma 302EXT saņēma vismaz vienu atklātu devu. Relistor ievadīja ik pēc 3,2 dienām (vidējais dozēšanas intervāls diapazonā no 1 līdz 39 dienām).

Pacientiem, kuri turpināja lietošanu, vēdera izejas biežums saglabājās visu pētījumu pagarinājumu laiku.

Šajos pētījumos ar metilnaltreksona bromīdu ārstētiem pacientiem nenovēroja būtisku saistību starp opioīda pamatdevu un vēdera izeju. Turklāt opioīda vidējā dienas deva būtiski neatšķīrās no pamatdevas pacientiem, kas saņēma metilnaltreksona bromīdu, un pacientiem, kas saņēma placebo. Metilnaltreksona bromīdu vai placebo saņēmušiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas sāpju novērtējumā, salīdzinot ar pamatdevu.

### Ietekme uz sirds repolarizāciju

Metilnaltreksona bromīda vienreizējas subkutānas devas (0,15, 0,30 un 0,50 mg/kg) dubultklā, randomizētā, paralēlu grupu EKG pētījumā ar 207 veselīgiem brīvprātīgajiem netika konstatēta QT/QTc intervāla pagarināšanās, kā arī netika gūti pierādījumi par ietekmi uz sekundārajiem EKG parametriem vai līknes morfoloģiju, salīdzinot ar placebo un pozitīvo kontroles grupu (perorāli lietots moksifloksacīns 400 mg).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Metilnaltreksona bromīds ātri absorbējas, maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta aptuveni 0,5 stundas pēc subkutānas ievadīšanas. Palielinot devu no 0,15 mg/kg līdz 0,5 mg/kg, proporcionāli palielinās  $C_{max}$  un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC). 0,30 mg/kg subkutānās devas absolūtā biopieejamība, salīdzinot ar 0,30 mg/kg intravenozu devu, ir 82 %.

### Izkliede

Metilnaltreksona bromīds mēreni izplatās audos. Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ( $V_{ss}$ ) ir aptuveni 1,1 l/kg. Ar līdzsvara dialīzes metodi noteikts, ka metilnaltreksona bromīds vāji saistās pie cilvēka plazmas proteīniem (no 11,0 % līdz 15,3 %).

### Biotransformācija

Pamatojoties uz metilnaltreksona bromīda metabolītu daudzumu, kas atklāts izdalījumos, metilnaltreksona bromīds cilvēka organismā metabolizējas mēreni. Metabolisma primārais ceļš ir pārvēršanās par metil-6-naltreksola izomēriem un metilnaltreksona sulfātu. Katram metil-6-naltreksola izomēram ir mazliet mazāka antagonista aktivitāte nekā pamatsavienojumam un zemāka koncentrācija plazmā, aptuveni 8 % no ar zālēm saistītām vielām. Metilnaltreksona sulfāts ir neaktīvs metabolīts, un tā koncentrācija plazmā ir aptuveni 25 % no ar zālēm saistītām vielām. Metilnaltreksona bromīda N-demetilēšana par naltreksonu nav būtiska un veido 0,06 % no ievadītās devas.

### Eliminācija

Metilnaltreksona bromīds galvenokārt tiek izdalīts nemainītā aktīvās vielas formā. Aptuveni puse devas tiek izdalīta ar urīnu un mazliet mazāk ar fecēm. Pilnīgās eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 8 stundas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

8 pacientiem ar *Child-Pugh* A klases viegliem aknu darbības traucējumiem un 8 pacientiem ar *Child-Pugh* B klases mēreniem aknu darbības traucējumiem tika pētīta šo traucējumu ietekme uz metilnaltreksona bromīda sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem. Rezultāti liecināja, ka aknu darbības traucējumiem nav būtiskas ietekmes uz metilnaltreksona bromīda AUC un  $C_{max}$ . Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz metilnaltreksona bromīda farmakokinētiku netika pētīta.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pētījumā ar brīvprātīgajiem, kuriem bija dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi un kas saņēma 0,30 mg/kg vienreizēju metilnaltreksona bromīda devu, nieru darbības traucējumi ievērojami ietekmēja metilnaltreksona bromīda izdalīšanos caur nierēm. Palielinoties nieru darbības traucējumu smagumam, metilnaltreksona bromīda nieru klīrenss samazinās. Smagi nieru darbības traucējumi 8 līdz 9 reizes samazināja metilnaltreksona bromīda nieru klīrensu, taču tas izraisīja tikai divkārtu kopējās metilnaltreksona bromīda iedarbības palielināšanos (AUC).  $C_{max}$  būtiski nemainījās. Pētījumi ar nieru mazspējas pacientiem terminālā stadijā, kam nepieciešama dialīze, netika veikti.

### *Pediātriskā populācija*

Pētījumi ar pediātrijas grupas pacientiem netika veikti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Gados vecāki cilvēki*

Salīdzinošā pētījumā par vienreizējā devā un daudzkārtīgās devās intravenozi ievadīta metilnaltreksona bromīda farmakokinētiskajiem profiliem, ievadot 24 mg devu veseliem, jauniem (no 18 līdz 45 gadiem,  $n = 10$ ) un vecāka gadagājuma (65 gadi un vairāk,  $n = 10$ ) indivīdiem, tika konstatēts, ka vecuma ietekme uz metilnaltreksona bromīda iedarbību ir neliela. Vecāka gadagājuma indivīdiem vidējā līdzsvara koncentrācijas  $C_{max}$  un AUC bija 545 ng/ml un 412 ng x h/ml, kas bija aptuveni par 8,1 % un 20 % vairāk nekā jauniem indivīdiem. Tādēļ devas pielāgošana vecuma dēļ nav ieteicama.

### *Dzimums*

Netika novērotas būtiskas atšķirības atkarībā no dzimuma.

### *Svars*

Veselu indivīdu farmakokinētisko datu integrētā analīze parādīja, ka, pielāgojot mg/kg izteiktu metilnaltreksona bromīda devu indivīda svaram, iedarbība palielinājās līdz ar svara pieaugumu. Vidējā metilnaltreksona bromīda iedarbība, lietojot 0,15 mg/kg devu, ja indivīda svars ir no 38 kg līdz 114 kg, bija 179 ng x h/ml (diapazons = 139–240). Šādu 0,15 mg/kg devas iedarbību var sasniegt ar svaram piesaistītu devas pielāgošanu, lietojot 8 mg devu, ja ķermeņa svars ir no 38 kg līdz 62 kg, un 12 mg devu, ja ķermeņa svars ir no 62 līdz 114 kg, lai iegūtu vidējo iedarbību 187 ng x h/ml (diapazons = 148–220). Analīze arī parādīja, ka 8 mg deva, ja ķermeņa svars ir no 38 līdz 62 kg, un 12 mg deva, ja ķermeņa svars ir no 62 līdz 114 kg, attiecīgi atbilst 0,16 mg/kg vidējai devai (diapazons = 0,21–0,13) un 0,16 mg/kg (diapazons = 0,19–0,11), pamatojoties uz ķermeņa svaru sadalījumu pacientiem, kas piedalījās pētījumā 301 un 302.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Ietekme uz sirdsdarbību tika novērota dažos neklīniskos pētījumos ar suņiem (darbības potenciālu pagarināšanās Purkinjē šķiedrās vai QTc intervāla pagarināšanās). Šīs iedarbības mehānisms nav zināms, tomēr cilvēka sirds kālija jonu kanāli (hERG) nav iesaistīti.

Relistor 150 mg/kg/dienā devas subkutānas injekcijas samazināja žurku auglību. Devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reižu pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkam, lietojot devu 0,3 mg/kg subkutānas injekcijas veidā) neietekmēja auglību vai vispārējo reproduktīvo funkciju.

Netika gūti pierādījumi par teratogēno iedarbību žurkām un trušiem. Relistor 150/100 mg/kg/dienā devas subkutānas injekcijas veidā samazināja žurku pēcnācēju svaru; devas līdz 25 mg/kg/dienā (18 reižu pārsniedz iedarbību [AUC] cilvēkam, lietojot devu 0,3 mg/kg subkutānas injekcijas veidā) neietekmēja grūtniecību, dzemdības vai pēcnācēju dzīvildzi un augšanu.

Metilnaltreksona bromīds izdalās žurku pienā laktācijas periodā.



Pētījumi veikti ar jaunām žurkām un suņiem. Pēc metilnaltreksona bromīda intravenozas injekcijas konstatēja, ka jaunās žurkas pret metilnaltreksona toksicitāti ir jutīgākas nekā pieaugušas žurkas. Jaunām žurkām, kurām 13 nedēļas intravenozi ievadīja metilnaltreksona bromīdu, nevēlamas klīniskas pazīmes (krampji un elpošanas traucējumi) radās pie devas ( $\geq 3$  mg/kg dienā) un iedarbības līmeņa (5,4 reizes lielāka iedarbība {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, ievadot subkutāni devu 0,15 mg/kg), kas bija zemāki par tiem, kas izraisīja līdzīgu toksicitāti pieaugušām žurkām (20 mg/kg dienā). Jaunām žurkām, lietojot 1 mg/kg dienā, un pieaugušām žurkām, lietojot 5 mg/kg dienā (attiecīgi 1,6 un 7,8 reizes lielāka iedarbība {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, subkutāni ievadot devu 0,15 mg/kg), blakusparādības neradās.

Pēc intravenozas metilnaltreksona bromīda injicēšanas 13 nedēļu laikā līdzīgu ar metilnaltreksonu saistītu toksicitāti novēroja gan jauniem, gan pieaugušiem suņiem. Pieaugušiem un jauniem suņiem, ievadot metilnaltreksona bromīdu pa 20 mg/kg dienā, novēroja klīniskās pazīmes, kas liecina par toksisku ietekmi uz CNS, un QTc intervāla pagarināšanos. Lietojot 5 mg/kg dienā lielu devu (kas rada 44 reizes lielāku iedarbību {AUC} nekā pieaugušiem cilvēkiem, ievadot subkutāni 0,15 mg/kg devu), nevēlamu ietekmi ne jauniem, ne pieaugušiem suņiem nekonstatēja.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
Nātrijs kalcija edetāts  
Glicīna hidrohlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe (pH regulēšanai)  
Nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

18 mēneši.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Katra pilnšļirce satur 0,6 ml šķīduma injekcijām.

1. klases caurspīdīga stikla pilnšļirce ar nerūsējošā tērauda adatu, plastmasas virzuli un cietu polipropilēna adatas pārsegu.

Iepakojumi ar 4, 7, 8 un 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. 02. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 27. maijs

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ ĀRĒJĀS KASTĪTES (FLAKONU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katrs 0,6 ml flakons satur 12 mg metilnaltreksona bromīda.  
Viens ml šķīduma satur 20 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, nātrija kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

1 flakons pa 0,6 ml

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzlabāt flakonu ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ ĀRĒJĀS KASTĪTES (FLAKONU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katrs 0,6 ml flakons satur 12 mg metilnaltreksona bromīda.  
Viens ml šķīduma satur 20 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, nātrija kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

2 flakoni pa 0,6 ml  
2 sterilas 1 ml injekciju šļirces ar ievēljamu injekciju adatu  
4 spirtotas salvetes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzlabāt flakonu ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ ĀRĒJĀS KASTĪTES (FLAKONU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katrs 0,6 ml flakons satur 12 mg metilnaltreksona bromīda.  
Viens ml šķīduma satur 20 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, nātrija kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

7 flakoni pa 0,6 ml  
7 sterilas 1 ml injekciju šļirces ar ievēljamu injekciju adatu  
14 spirtotas salvetes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzlabāt flakonu ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ KASTĪTES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 8 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 8 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds, nātrijs kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe (pH regulēšanai), nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

4 pilnšļirces

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 8 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ KASTĪTES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 8 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 8 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds, nātrijs kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe (pH regulēšanai), nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

7 pilnšļirces

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 8 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ KASTĪTES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 8 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 8 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds, nātrijs kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

8 pilnšļirces

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 8 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ KASTĪTES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 8 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 8 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, nātrija kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

10 pilnšļirces

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 8 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ KASTĪTES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra 0,6 ml pilnšļirce satur 12 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, nātrija kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

4 pilnšļirces

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/008

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 12 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ KASTĪTES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra 0,6 ml pilnšļirce satur 12 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, nātrija kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

7 pilnšļirces

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/009

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 12 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ KASTĪTES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra 0,6 ml pilnšļirce satur 12 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, nātrija kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

8 pilnšļirces

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/010

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 12 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TEKSTS UZ KASTĪTES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra 0,6 ml pilnšļirce satur 12 mg metilnaltreksona bromīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds, nātrijs kalcija edetāts, glicīna hidrochlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai).

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

10 pilnšļirces

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/463/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RELISTOR 12 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
TEKSTS UZ PABLĀTES VĀKA ETIĶETES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

TMC Pharma Services Ltd.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Subkutānai lietošanai (s.c.)

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

0,6 ml šķīduma (12 mg metilnaltreksona bromīda)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
TEKSTS UZ ŠLIRCES ETIĶETES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Relistor 8 mg injekcijām  
*Methylnaltrexone bromide*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
TEKSTS UZ PABLĀTES VĀKA ETIĶETES (PILNŠĻIRČU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 8 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bausch Health Ireland Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Subkutānai lietošanai (s.c.)

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

0,4 ml šķīduma (8 mg metilnaltreksona bromīda)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
TEKSTS UZ ŠĻIRCES ETIĶETES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Relistor 12 mg injekcijām  
*Methylnaltrexone bromide*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
TEKSTS UZ STARPIEPAKOJUMA KASTĪTES (FLAKONU IEPAKOJUMAM)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Relistor 12 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām  
*Methylnaltrexone bromide*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bausch Health Ireland Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Uzlabāt flakonu ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Pēc lietošanas šļirces adata ievelkas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
TEKSTS UZ FLAKONA ETIĶETES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Relistor 12 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām  
*Methylnaltrexone bromide*  
Subkutānai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,6 ml šķīduma (12 mg metilnaltreksona bromīda)

**6. CITA**

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija:informācija zāļu lietotājam

### Relistor 12 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām

*Methylnaltrexone bromide*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Relistor un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Relistor lietošanas
3. Kā lietot Relistor
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Relistor
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Relistor un kādam nolūkam tās/to lieto**

Relistor satur aktīvo vielu, ko sauc par metilnaltreksona bromīdu, kas darbojas, bloķējot opioīdu pretsāpju līdzekļu izraisītās zarnu blakusparādības.

Šīs zāles ārstē aizcietējumu, ko izraisījušas vidēji stipru un stipru sāpju mazināšanai izmantotas zāles, ko sauc par opioīdiem (piemēram, morfijs vai kodeīns). Tās lieto pacientiem, kad citas aizcietējuma ārstēšanai izmantojamās zāles, ko sauc par caurejas zālēm, neiedarbojas. Opioīdus nozīmē ārsts. Jūsu ārsts Jums pateiks, vai jāaptur, vai jāturpina parasto caurejas līdzekļu lietošana, kad sāksiet lietot šīs zāles.

Šīs zāles lieto pieaugušajiem (vecākiem par 18 gadiem).

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Relistor lietošanas**

**Nelietojiet Relistor šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret metilnaltreksona bromīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs vai Jūsu ārsts zina, ka Jūsu zarnās ir bijis vai ir nosprostojums, vai Jūsu zarnu stāvoklis ir tāds, ka ir nepieciešama tūlītēja ķirurģiska iejaukšanās (kas ir jādiagnosticē Jūsu ārstam).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Relistor lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir smagi, ar vēderu saistīti simptomi, kas saglabājas vai pasliktinās, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo šie simptomi var liecināt par atveres veidošanos zarnu sienīņā (zarnu perforācija). Skatīt 4. sadaļu;
- ja Jums ir Krona slimība vai kuņģa-zarnu trakta čūlas;
- ja Jums ir slikta dūša, vemšana, drebuļi, svišana vai sāp vēders un/vai ir paātrināta sirdsdarbība neilgi pēc Relistor lietošanas, konsultējieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir smaga nieru vai aknu slimība;
- ja Jums rodas smaga vai pastāvīga caureja (bieža ūdeņaina vēdera izeja), pārtrauciet lietošanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu;
- svarīgi ir atrasties tualetes tuvumā, kur pieejama palīdzība, ja nepieciešams, jo zarnu iztukšošanās var notikt 30 minūšu laikā pēc zāļu injicēšanas;

- lūdzu, izstāstiet savam ārstam, ja jūtat sāpes vēderā, kas saglabājas, sliktu dūšu vai sākas vemšana, vai vemšana kļūst stiprāka;
- izstāstiet savam ārstam, ja Jums ir kolostoma, vēderā ievietota caurulīte (peritoneāls katetrs), vai arī Jums ir divertikulu slimība vai fekāliju sablīvēšanās, jo šādos gadījumos šīs zāles jālieto piesardzīgi;
- ja Jūs saņemat progresējošas slimības atbalstošo aprūpi, šīs zāles tiks lietotas tikai ierobežotu laika periodu, kas parasti būs mazāk nekā 4 mēneši;
- šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem, kuriem aizcietējums radies citu iemeslu, nevis opioīdu lietošanas dēļ. Lūdzu, izstāstiet to savam ārstam, ja Jums bija aizcietējums, pirms bija jālieto opioīdi (pret sāpēm).

### **Bērni un pusaudži**

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināmi iespējamie riski un ieguvumi.

### **Citas zāles un Relistor**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ārsts var atļaut Jums lietot citas zāles, arī tādas, ko lieto aizcietējuma ārstēšanai.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Metilnaltreksona bromīda ietekme uz grūtniecību nav zināma. Ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Relistor grūtniecības laikā.

Sievietes, kas lieto šīs zāles, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai metilnaltreksona bromīds izdalās mātes pienā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Reibonis ir bieža šo zāļu blakusparādība. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Svarīga informācija par kādu no Relistor sastāvdaļām**

Šo zāļu viena deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## **3. Kā lietot Relistor**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pacientiem ar ilgstošām sāpēm (izņemot pacientus, kuri saņem progresējošas slimības atbalstošu ārstēšanu) ir 12 mg metilnaltreksona bromīda (0,6 ml šķīduma), kas pēc vajadzības tiek lietota zemādas injekcijas veidā, taču tiek lietota vismaz 4 reizes nedēļā un līdz vienai reizei dienā (7 reizēm nedēļā).

Ieteicamā deva pacientiem, kuri saņem progresējošas slimības atbalstošo aprūpi, ir 8 mg metilnaltreksona bromīda (0,4 ml šķīduma) pacientiem ar svaru no 38 līdz 61 kg vai 12 mg (0,6 ml šķīduma) pacientiem ar svaru no 62 līdz 114 kg. Deva tiek lietota ik pēc 48 stundām (ik pēc divām dienām) zemādas injekcijas veidā.

Jūsu ārsts noteiks Jums devu.

Šīs zāles tiek injicētas zem ādas (subkutāna injekcija) (1) augšstilbos, (2) vēderā (kuņģa apvidū) vai (3) augšdelmos (ja neinjicējat sev pats). (Skatīt NORĀDES RELISTOR PAGATAVOŠANAI UN INJICĒŠANAI šīs lietošanas instrukcijas beigās.)

Zarnu iztukšošanās Jums var notikt dažu minūšu līdz dažu stundu laikā pēc injekcijas; ieteicams atrasties tualetes tuvumā vai turēt tuvumā podu.

#### **Ja esat lietojis Relistor vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk nekā noteikts (injicējot lielāku devu vai veicot vairāk nekā vienu injekciju 24 stundu laikā), Jums var būt reibonis pieceļoties, tāpēc nekavējoties pastāstiet to ārstam vai farmaceitam. Vienmēr glabājiet pie sevis zāļu ārējo iepakojumu, pat tad, ja tas ir tukšs.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Relistor**

Ja esat aizmirsis kārtējo devu, nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Relistor**

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja vēlaties pārtraukt lietot šīs zāles.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem, kuri lieto Relistor, ziņots par atveres veidošanos zarnas sienā (kuņģa-zarnu trakta perforācija). Izmantojot šobrīd pieejamos datus, nevar noteikt, cik bieži tas notiek. Ja Jums parādās stipras vai nepārejošas sāpes vēderā, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties zvaniet ārstam.

Turpmāk minētās blakusparādības ir ļoti bieži sastopamas, un tās var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10. Ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām, un tā ir stipra vai nepāriet, Jums jākonsultējas ar ārstu:

- sāpes vēderā,
- slikta dūša,
- caureja (bieža, ūdeņaina vēdera izeja),
- gāzu uzkrāšanās (vēdera uzpūšanās).

Citas biežas blakusparādības, kas var skart līdz 1 cilvēku no 10:

- reibonis (apreibums),
- simptomi, kas līdzinās tiem, kuri rodas pēc opioīdu lietošanas pārtraukšanas (jebkuri no tālāk minētajiem: salšanas sajūta, drebināšanās, iesnas, svīšana, matu celšanās stāvus, pietvīkšana, ātra sirdsdarbība),
- reakcija injekcijas vietā (piemēram, durstīšana, dedzināšana, sāpes, apsārtums, uztūkums),
- vemšana.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Relistor

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzlabāt flakonu ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Lietojiet šīs zāles vienīgi tad, ja šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens un nesatur pārslas vai atsevišķas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Relistor satur

- Aktīvā viela ir metilnaltreksona bromīds. Katrs 0,6 ml flakons satur 12 mg metilnaltreksona bromīda. Viens ml šķīduma satur 20 mg metilnaltreksona bromīda.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, nātrijs kalcija edetāts, glicīna hidrohlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe (pH pielāgošanai) un nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai).

### Relistor ārējais izskats un iepakojums

Relistor ir šķīdums injekcijām. Tas ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens un nesatur pārslas vai daļiņas.

Katrā flakonā ir 0,6 ml šķīduma.

Iepakojumos ar vairāk nekā vienu flakonu ir ietvertas iekšējās kastītes, kurās ir: viens flakons, viena 1 ml injekciju šļirce ar ievilkamu injekciju adatu un divas spirtotas salvetes.

Pieejami šādi iepakojumi:

- viens flakons,
- iepakojums, kas satur 2 flakonus, 2 injekciju šļirci ar ievilkamu injekciju adatu un 4 spirtotas salvetes (t. i., 2 iekšējās kastītes),
- iepakojums, kas satur 7 flakonus, 7 injekciju šļirci ar ievilkamu injekciju adatu un 14 spirtotas salvetes (t. i., 7 iekšējās kastītes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

---

### **PACIENTA KARTE**

Šajā nodaļā iekļauti svarīgi jautājumi, uz kuriem Jums būs jāatbild pirms Relistor lietošanas un ārstēšanas laikā ar Relistor.

Ja atbildat "Nē" uz kādu no turpmāk uzdotajiem jautājumiem zāļu lietošanas laikā, lūdzu, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

1. Vai Jūs lietojat opioīdus (piemēram, morfiju vai kodeīnu) savas slimības ārstēšanai?
2. Vai kopš pēdējās vēdera izejas ir pagājušas 48 stundas vai ilgāks laiks?
3. Vai Jūs protat zāles sev injicēt pats vai esat to apspriedis ar savu ārstu (vai medmāsu, vai farmaceitu)?
4. Vai spējat doties uz tualeti vai arī Jums ir aprūpētājs, kas var Jums palīdzēt?
5. Vai Jums ir Jūsu medicīnas māsas vai veselības centra kontakttālruna numurs?

### **NORĀDES RELISTOR PAGATAVOŠANAI UN INJICĒŠANAI**

Šī nodaļa sadalīta šādās apakšnodaļās:

Ievads

1. solis. Injekcijas sagatavošana
2. solis. Injekciju šļirces sagatavošana
3. solis. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
- 4.a solis. Relistor injicēšana, izmantojot iepakojumu ar injekciju šļirci ar ievelkamu injekciju adatu



4.b solis. Relistor injicēšana, izmantojot standarta injekciju šļirci un injekciju adatu

5.solis. Materiālu iznīcināšana

## Ievads

Turpmākās norādes skaidro, kā injicēt Relistor. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādes un izpildiet tās soli pa solim. Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits iemācīs, kā veikt injekciju pašam sev. Nemēģiniet injicēt, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tas jā dara. Šīs zāles nevajadzētu jaukt kopā ar citām zālēm vienā šļircē.

Jūs varat saņemt iepakojumu ar iekšējo kastīti, kurā ir viss injekcijai nepieciešamais, vai tikai vienu atsevišķu flakonu. Ja saņemsiet tikai flakonu, Jums būs nepieciešamas spirtotas salvetes un injekciju šļirce.

### 1. solis. Injekcijas sagatavošana

1. Atrodiet gludu, tīru, labi apgaismotu darba virsmu, uz kuras izlikt Relistor kastītes saturu. Rezervējiet pietiekami daudz laika, lai veiktu injekciju.
2. Kārīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.



3. Sagatavojiet piederumus, kas nepieciešami injekcijas veikšanai. Tas ir, flakonu ar Relistor, 1 ml injekcijas šļirci (ar ievelkamu adatu vai bez tās), 2 spirtotas salvetes un vates vai marles tamponu.
4. Pārlicinieties, vai šķīdums flakonā ir dzidrs un tā krāsa variē no bezkrāsaina līdz bāli dzeltenam, un tas nesatur pārslas vai redzamas daļiņas. Ja tas tāds nav, nelietojiet to. Lūdziet palīdzību savam farmaceitam, medmāsai vai ārstam.

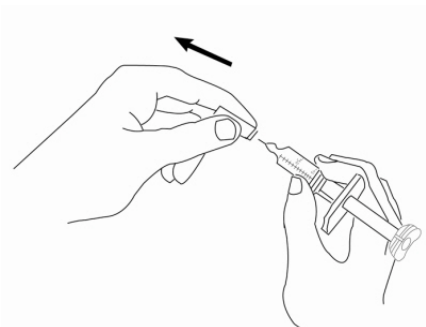
### 2. solis. Injekciju šļirces sagatavošana

1. Noņemiet flakona plastmasas aizsargvāciņu.



2. Noslaukiet flakona gumijas aizbāzni ar spirtoto salveti un nolieciet to uz plakanās darba virsmas. Nepieskarieties vēlreiz gumijas aizbāžnim.

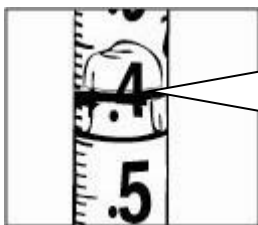
- Paņemiet no darba virsmas šļirci. Turiet šļirces korpusu ar vienu roku un novelciet adatas uzgali. Nolieciet adatas uzgali uz darba virsmas. NEPIESKARIETIES adatai un neļaujiet tai saskarties ar kādu virsmu.



Uzmanīgi atvelciet šļirces virzuli līdz 0,4 ml atzīmei, lietojot 8 mg Relistor, vai līdz 0,6 ml atzīmei, lietojot 12 mg Relistor. Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits ir Jums norādījis, kāda deva ir Jums parakstīta un cik bieži Jums tā jālieto. Pacientiem, kuri saņem progresējošas slimības atbalstošu ārstēšanu, parastās devas ir norādītas tālāk tabulā. Devu parasti ievada ik pēc 48 stundām (reizi divās dienās) injekcijas veidā zem ādas.

<u>Pacienta svars kilogramos</u>	<u>Uzpildiet šļirci līdz nepieciešamajai atzīmei (deva mililitros)</u>
Mazāk par 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0,4 ml (8 mg)
62-114 kg	0,6 ml (12 mg)
Vairāk par 114 kg	0,15 mg/kg

Pacientiem ar ilgstošām sāpēm (izņemot pacientus, kuri saņem progresējošas slimības atbalstošu ārstēšanu) piepildiet šļirci līdz 0,6 ml atzīmei, lai iepildītu 12 mg Relistor.



Uzmanīgi atvelciet virzuli atpakaļ līdz pareizajai atzīmei uz šļirces (piem., 0,4 ml, ja Jums ir izrakstīti 8 mg)

- Ieduriet adatu tieši cauri flakona aizbāžņa centram. Neduriet slīpi, jo tad adata var saliekties vai nolūzt. Pieturiet flakonu uz darba virsmas ar otru roku, lai tas nenokristu. Durot adatu cauri aizbāžnim, sajūtīsiet vieglu pretestību. Apskatieties, vai adatas gals ir flakona iekšpusē.



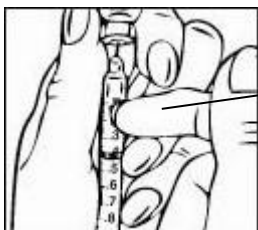
- Lai no šļirces izlaistu gaisu, lēnām spiediet virzuli uz leju, lai injicētu gaisu flakonā.



6. Ja izmantojat piegādāto injekciju šļirci ar ievilkamu injekciju adatu, **NENOSPIEDIET VIRZULI LĪDZ GALAM**. Pārtrauciet virzuļa spiešanu, tiklīdz sajūtat pretestību. Ja virzulis tiks nospiests līdz galam, sadzirdēsiet „klikšķi”. Tas nozīmēs, ka ir aktivēts drošības mehānisms, un adata ievilksies šļircē. Ja tā notiek, izmetiet šo zāļu devu un ņemiet jaunu flakonu un šļirci.
- Ar flakonā iedurto adatu apgrieziet flakonu otrādi. Turiet šļirci acu augstumā, lai redzētu devu atzīmes, un nodrošiniet, lai adatas gals visu laiku atrastos šķidrumā. Lēnām atvelciet virzuli līdz 0,4 ml vai 0,6 ml atzīmei uz šļirces vai kā ieteicis ārsts, atkarībā no ārsta, medmāsas vai farmaceita parakstītās devas. Kad šļirce ir pareizi piepildīta, flakonā paliek mazliet šķidruma vai burbuļu. Tas ir pareizi.

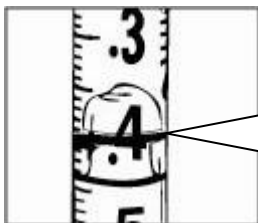


7. Kamēr adata vēl ir apgrieztajā flakonā, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Viegli uzsitiet ar pirkstiem pa šļirci, lai gaisa burbuļi paceltos šļirces augšpusē, pārlicinieties, ka šļirce joprojām ir flakonā. Lēni bīdiet virzuli uz augšu, līdz visi gaisa burbuļi ir izvadīti. Ja šķidums tiek iestumts atpakaļ flakonā, lēni atvelciet atpakaļ virzuli, lai ievilkta pareizo šķiduma daudzumu atpakaļ šļircē. Šļirces lietošanas drošības apsvērumu dēļ nelielu gaisa burbuli, iespējams, nevarēs izvadīt. Neuztraucieties, jo tas neietekmēs devas precizitāti un neapdraudēs Jūsu veselību.



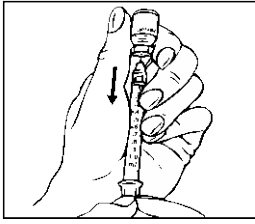
Ar pirkstu pasitiet pa šļirci, kas pagriezta ar galu uz augšu, un ar virzuli izspiediet no tās gaisa burbuļus

8. Vienmēr pārlicinieties, vai šļircē ir ievilkta pareizā deva. Šaubu gadījumā, lūdzu, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.



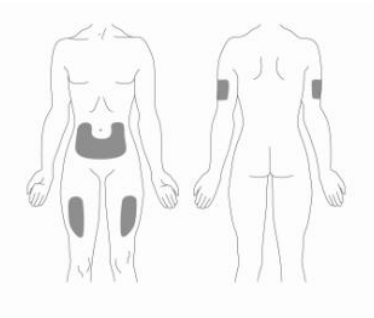
Pārlicinieties, ka virzulis šļircē atrodas pret pareizo atzīmi (piem., 0,4 ml, ja Jums ir izrakstīti 8 mg)

9. Izņemiet šļirci un adatu no flakona. Saglabājiet adatu piestiprinātu šļircei. Neaizskariet adatu un neļaujiet tai saskarties ar kādu virsmu. Tiklīdz zāles ir ievilkta šļircē, tās jāizlieto 24 stundu laikā, jo Relistor bojā gaisma, un zāles var nedarboties pareizi, ja tās ir atstātas šļircē ilgāk nekā 24 stundas.



### 3. solis. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana

1. Relistor injekcijai ieteicamas trīs ķermeņa zonas: (1) augšstilbi (ciskas), (2) vēders (kuņģa zona) un (3) augšdelms (tikai tad, ja injekciju Jums veic kāds cits).

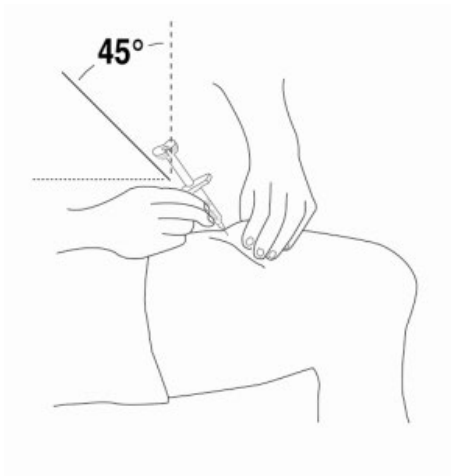


2. Ieteicams katru reizi veikt injekciju citā vietā. Neveiciet injekciju tieši tajā pašā vietā, kur tika veikta iepriekšējā injekcija. Neinjicējiet vietās, kur āda ir plāna, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Neinjicējiet rētaudos vai striju vietās.
3. Lai sagatavotu ādu zonā, kur tiks veikta Relistor injekcija, noslaukiet injekcijas vietu ar spirta salveti. **PIRMS INJEKCIJAS VEIKŠANAS NEPIESKARIETIES VĒLREIZ ŠAI ZONAI.** Pirms injicēšanas ļaujiet injekcijas vietai nožūt.



#### 4.a solis. Relistor injicēšana, izmantojot iepakojumu ar injekciju šļirci ar ievilkamu injekciju adatu

1. Turot piepildītu šļirci ar adatu uz augšu, vēlreiz pārbaudiet, vai tajā nav gaisa burbuļu. Ja burbuļi ir, viegli pasitiet pa šļirci ar pirkstu, lai gaisa burbuļi paceltos šļirces augšgalā. Lēni bīdiet virzuli uz augšu, lai izspiestu burbuļus no šļirces.
2. Turiet šļirci vienā rokā kā zīmuli. Ar otru roku viegli saspiediet notīrīto ādas zonu un turiet to cieši.
3. Ieduriet adatu visā garumā ādā mazliet slīpi (45 grādi) ar ātru, spēju kustību.



4.

laidiet ādu un lēnām nospiediet virzuli līdz

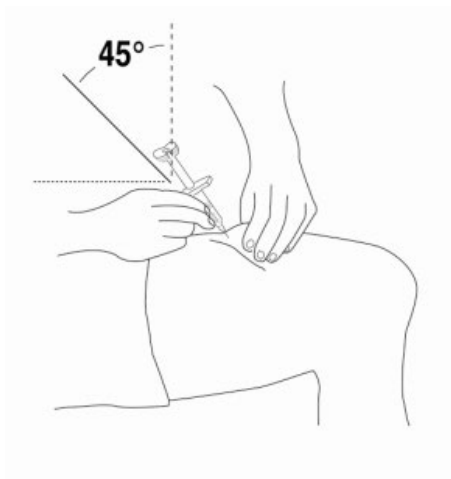
5.



ādāda automātiski no ādas ievēlās šļircē un  
 ūšana. Injekcijas vietai var piespiest marles vai  
 a nepieciešams, uzlieciet injekcijas vietai

#### 4.b solis. Relistor injicēšana, izmantojot standarta injekciju šļirci un injekciju adatu

1. Turot piepildītu šļirci ar adatu uz augšu, vēlreiz pārbaudiet, vai tajā nav gaisa burbuļu. Ja burbuļi ir, viegli pasitiet pa šļirci ar pirkstu, lai gaisa burbuļi paceltos šļircē augšgalā. Lēni bīdīet virzuli uz augšu, lai izspiestu burbuļus no šļircē.
2. Turiet šļirci vienā rokā kā zīmuli. Ar otru roku viegli saspiediet nofirīto ādas zonu un turiet to cieši.
3. Ieduriet adatu visā garumā ādā mazliet slīpi (45 grādi) ar ātru, spēju kustību.



4. Pēc adatas ieduršanas atļaidiet ādu un lēnām bīdīet uz leju virzuli, lai injicētu visu Relistor daudzumu.
5. Pēc tam, kad šļirce ir tukša, ātri izvelciet adatu no ādas, rūpīgi saglabājot injicēšanas leņķi. Injekcijas vietā var būt neliela asiņošana. Injekcijas vietai var piespiest marles vai vates tamponu. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja nepieciešams, uzlieciet injekcijas vietai plāksteri.



#### 5.solis. Materiālu iznīcināšana

Aizvērtu šļirci vai šļirci un adatu NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nedrīkst lietot atkārtoti. NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nelieciet uzgali uz adatas atkārtoti. Aizvērtu šļirci vai adatu un šļirci izmetiet noslēdzamā, necaurduramā tvertnē atbilstoši ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumiem.

## Lietošanas instrukcija:informācija zāļu lietotājam

### **Relistor 8 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē** **Relistor 12 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē** *Methylnaltrexone bromide*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Relistor un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Relistor lietošanas
3. Kā lietot Relistor
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Relistor
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Relistor un kādam nolūkam tā/to lieto**

Relistor satur aktīvo vielu, ko sauc par metilnaltreksona bromīdu, kas darbojas, bloķējot opioīdu pretsāpju līdzekļu izraisītās zarnu blakusparādības.

Šīs zāles ārstē aizcietējumu, ko izraisījušas vidēji stipru un stipru sāpju mazināšanai izmantotas zāles, ko sauc par opioīdiem (piemēram, morfijs vai kodeīns). Tās lieto pacientiem, kad citas aizcietējuma ārstēšanai izmantojamās zāles, ko sauc par caurejas zālēm, neiedarbojas. Opioīdus nozīmē ārsts. Jūsu ārsts Jums pateiks, vai jāaptur, vai jāturpina parasto caurejas līdzekļu lietošana, kad sāksiet lietot šīs zāles.

Šīs zāles lieto pieaugušajiem (vecākiem par 18 gadiem).

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Relistor lietošanas**

**Nelietojiet Relistor šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret metilnaltreksona bromīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs vai Jūsu ārsts zina, ka Jūsu zarnās ir bijis vai ir nosprostojums, vai Jūsu zarnu stāvoklis ir tāds, ka ir nepieciešama tūlītēja ķirurģiska iejaukšanās (kas ir jādiagnosticē Jūsu ārstam).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Relistor lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir smagi, ar vēderu saistīti simptomi, kas saglabājas vai pasliktinās, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo šie simptomi var liecināt par atveres veidošanos zarnu sienā (zarnu perforācija). Skatīt 4. sadaļu;
- ja Jums ir Krona slimība vai kuņģa-zarnu trakta čūlas;
- ja Jums ir slikta dūša, vemšana, drebuļi, svīšana, vai sāp vēders un/vai ir paātrināta sirdsdarbība neilgi pēc Relistor lietošanas, konsultējieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir smaga nieru vai aknu slimība;

- ja Jums rodas smaga vai pastāvīga caureja (bieža ūdeņaina vēdera izeja), pārtrauciet lietošanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu;
- svarīgi ir atrasties tualetes tuvumā, kur pieejama palīdzība, ja nepieciešams, jo zarnu iztukšošanās var notikt 30 minūšu laikā pēc zāļu injicēšanas;
- lūdzu, izstāstiet savam ārstam, ja jūtat sāpes vēderā, kas saglabājas, sliktu dūšu vai sākas vemšana, vai vemšana kļūst stiprāka;
- izstāstiet savam ārstam, ja Jums ir kolostoma, vēderā ievietota caurulīte (peritoneāls katetrs), vai arī Jums ir divertikulu slimība vai fekāliju sablīvēšanās, jo šādos gadījumos šīs zāles jālieto piesardzīgi;
- ja Jūs saņemat progresējošas slimības atbalstošo aprūpi, šīs zāles tiks lietotas tikai ierobežotu laika periodu, kas parasti būs mazāk nekā 4 mēneši;
- šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem, kuriem aizcietējums radies citu iemeslu, nevis opioīdu lietošanas dēļ. Lūdzu, izstāstiet to savam ārstam, ja Jums bija aizcietējums, pirms bija jālieto opioīdi (pret sāpēm).

### **Bērni un pusaudži**

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināmi iespējamie riski un ieguvumi.

### **Citas zāles un Relistor**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ārsts var atļaut Jums lietot citas zāles, arī tādas, ko lieto aizcietējuma ārstēšanai.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Metilnaltreksona bromīda ietekme uz grūtniecību nav zināma. Ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Relistor grūtniecības laikā.

Sievietes, kas lieto šīs zāles, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai metilnaltreksona bromīds izdalās mātes pienā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Reibonis ir bieža šo zāļu blakusparādība. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Svarīga informācija par kādu no Relistor sastāvdaļām**

Šo zāļu viena deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## **3. Kā lietot Relistor**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pacientiem ar ilgstošām sāpēm (izņemot pacientus, kuri saņem progresējošas slimības atbalstošu ārstēšanu) ir 12 mg metilnaltreksona bromīda (0,6 ml šķīduma), kas pēc vajadzības tiek lietota zemādas injekcijas veidā, taču tiek lietota vismaz 4 reizes nedēļā un līdz vienai reizei dienā (7 reizēm nedēļā).

8 mg pilnšļirce tiks lietota vienīgi šo pacientu ārstēšanai, ja deva ir jāsamazina citas medicīniskās problēmas dēļ.



Ieteicamā deva pacientiem, kuri saņem progresējošas slimības atbalstošo aprūpi, ir 8 mg metilnaltreksona bromīda (0,4 ml šķīduma) pacientiem ar svaru no 38 līdz 61 kg vai 12 mg (0,6 ml šķīduma) pacientiem ar svaru no 62 līdz 114 kg. Deva tiek lietota ik pēc 48 stundām (ik pēc divām dienām) zemādas injekcijas veidā.

Jūsu ārsts noteiks Jums devu.

Ja sverat mazāk par 38 kg vai vairāk par 114 kg, Jums vajadzētu lietot Relistor flakonus, jo ar injekciju pilnšļircēm nevar ievadīt zāļu pareizo devu.

Šīs zāles tiek injicētas zem ādas (subkutāna injekcija) (1) augšstilbos, (2) vēderā (kuņģa apvidū) vai (3) augšdelmos (ja neinjicējat sev pats). (Skatīt NORĀDES RELISTOR PAGATAVOŠANAI UN INJICĒŠANAI šīs lietošanas instrukcijas beigās.)

Zarnu iztukšošanās Jums var notikt dažu minūšu līdz dažu stundu laikā pēc injekcijas; ieteicams atrasties tualetes tuvumā vai turēt tuvumā podu.

#### **Ja esat lietojis Relistor vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk nekā noteikts (injicējot lielāku devu vai veicot vairāk nekā vienu injekciju 24 stundu laikā), Jums var būt reibonis pieceļoties, tāpēc nekavējoties pastāstiet to ārstam vai farmaceitam. Vienmēr glabājiet pie sevis zāļu ārējo iepakojumu, pat tad, ja tas ir tukšs.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Relistor**

Ja esat aizmirsis kārtējo devu, nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Relistor**

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja vēlaties pārtraukt lietot šīs zāles.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem, kuri lieto Relistor, ziņots par atveres veidošanos zarnas sieniņā (kuņģa-zarnu trakta perforācija). Izmantojot šobrīd pieejamos datus, nevar noteikt, cik bieži tas notiek. Ja Jums parādās stipras vai nepārejošas sāpes vēderā, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties zvaniet ārstam.

Turpmāk minētās blakusparādības ir ļoti bieži sastopamas, un tās var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10. Ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām, un tā ir stipra vai nepāriet, Jums jākonsultējas ar ārstu:

- sāpes vēderā,
- slikta dūša,
- caureja (bieža, ūdeņaina vēdera izeja),
- gāzu uzkrāšanās (vēdera uzpūšanās).

Citas biežas blakusparādības, kas var skart līdz 1 cilvēku no 10:

- reibonis (apreibums),

- simptomi, kas līdzinās tiem, kuri rodas pēc opioīdu lietošanas pārtraukšanas (jebkuri no tālāk minētajiem: salšanas sajūta, drebināšanās, iesnas, svīšana, matu celšanās stāvus, pietvīkšana, ātra sirdsdarbība),
- reakcija injekcijas vietā (piemēram, durstīšana, dedzināšana, sāpes, apsārtums, uztūkums),
- vemšana.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Relistor**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, paplātes vāka un šļirces marķējuma pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzlabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Lietojiet šīs zāles vienīgi tad, ja šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens un nesatur pārslas vai atsevišķas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Relistor satur**

- Aktīvā viela ir metilnaltreksona bromīds. Katra 0,4 ml šļirce satur 8 mg metilnaltreksona bromīda. Katra 0,6 ml šļirce satur 12 mg metilnaltreksona bromīda. Viens ml šķīduma satur 20 mg metilnaltreksona bromīda.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, nātrijs kalcija edetāts, glicīna hidrohlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe (pH pielāgošanai) un nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai).

### **Relistor ārējais izskats un iepakojums**

Relistor ir šķīdums injekcijām. Tas ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens un nesatur pārslas vai daļiņas.

Pieejami šādi iepakojumi:

Iepakojums, kas satur 4, 7, 8 vai 10 pilnšļirces ar adatas pārsegu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

## Ražotājs

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

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

---

## PACIENTA KARTE

Šajā nodaļā iekļauti svarīgi jautājumi, uz kuriem Jums būs jāatbild pirms Relistor lietošanas un ārstēšanas laikā ar Relistor.

Ja atbildat "Nē" uz kādu no turpmāk uzdotajiem jautājumiem zāļu lietošanas laikā, lūdzu, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

1. Vai Jūs lietojat opioīdus (piemēram, morfiju vai kodeīnu) savas slimības ārstēšanai?
2. Vai kopš pēdējās vēdera izejas ir pagājušas 48 stundas vai ilgāks laiks?
3. Vai Jūs protat zāles sev injicēt pats vai esat to apspriedis ar savu ārstu (vai medmāsu, vai farmaceitu)?
4. Vai spējat doties uz tualeti vai arī Jums ir aprūpētājs, kas var Jums palīdzēt?
5. Vai Jums ir Jūsu medicīnas māsas vai veselības centra kontakttālruna numurs?

## NORĀDES RELISTOR PAGATAVOŠANAI UN INJICĒŠANAI

Šī nodaļa sadalīta šādās apakšnodaļās:

### Ievads

1. solis. Injekcijas sagatavošana
2. solis. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
3. solis. Relistor injicēšana ar pilnšļirci
4. solis. Materiālu iznīcināšana

### Ievads

Tālāk paskaidrots, kā sagatavot Relistor injekciju un kā veikt injekciju ar pilnšļirci. Lūdzu, izlasiet norādes un izpildiet tās soli pa solim. Jūsu ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits Jums pastāstīs, kā

veikt injekciju pašam sev. Nemēģiniet injicēt, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā injekcija jāgatavo un jāveic.

### **Svarīgas piezīmes:**

- **Nelietojiet Relistor pilnšļirci atkārtoti, pat ja šļircē ir palikušas zāles.**
- **Pēc lietošanas izmetiet Relistor pilnšļirci drošā veidā (4. solis).**
- **Lai izvairītos no saduršanās ar adatu, nelieciet uz adatas atpakaļ uzgali.**

Sagatavojiet piederumus, kas nepieciešami injekcijas veikšanai:

1. Relistor pilnšļirce;
2. spirta salvēte;
3. vates tampons vai marle;
4. leikoplasts.

### **1. solis. Injekcijas sagatavošana**

1. Atrodiet gludu, tīru, labi apgaismotu darba virsmu, uz kuras izlikt Relistor kastītes saturu. Rezervējiet pietiekami daudz laika, lai veiktu injekciju.
2. Kārtīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.



3. Apskatiet pilnšļirci. Pārlicinieties, ka deva, ko norādījis Jūsu ārsts, atbilst devai, kas norādīta uz pilnšļirces marķējuma.

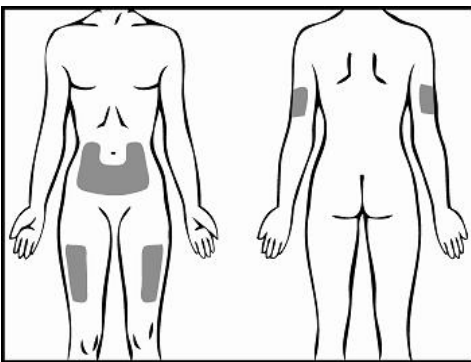


4. Pārlicinieties, vai šķīdums pilnšļircē ir dzidrs un tā krāsa variē no bezkrāsaina līdz bāli dzeltenam, un tas nesatur redzamas daļiņas. Ja tas tāds nav, nelietojiet pilnšļirci un zvaniet savai medmāsai, ārstam vai farmaceitam.
5. Stingri turiet pilnšļirces cilindru un taisni noņemiet adatas uzgali. Neaizskariet adatu un neļaujiet tai saskarties ar kādu virsmu.

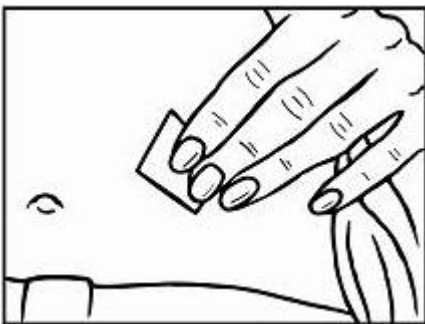


## 2. solis. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana

1. Relistor injekcijai ieteicamas trīs ķermeņa zonas: (1) augšstilbi (ciskas), (2) vēders (kuņģa zona) un (3) augšdelms (tikai tad, ja injekciju Jums veic kāds cits).



2. Ieteicams katru reizi veikt injekciju citā vietā. Neveiciet injekciju tieši tajā pašā vietā, kur tika veikta iepriekšējā injekcija. Neinjicējiet vietās, kur āda ir plāna, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Neinjicējiet rētaudos vai striju vietās.
3. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet tai nožūt. Pirms injekcijas veikšanas nepieskarieties vēlreiz šai vietai.



## 3. solis. Relistor injicēšana ar pilnšļirci

1. Turiet šļirci vienā rokā kā zīmuli. Ar otru roku viegli saspiediet notīrīto ādas zonu un turiet to cieši.



2. Ieduriet adatu visā garumā ādā mazliet slīpi (45 grādi) ar ātru, spēju kustību.



3. Pēc tam, kad adata ir iedurta, atlaidiet ādu un lēni bīdiet uz leju virzuli, līdz pilnšļirce ir tukša.



4. Ātri izvelciet adatu no ādas, uzmanoties, lai nemainītu injicēšanas leņķi. Noņemiet īkšķi no virzuļa, lai adatu pārklātu aizsargapvalks. Injekcijas vietā var būt neliela asiņošana.



5. Injekcijas vietai var piespiest marles vai vates tamponu. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja nepieciešams, uzlieciet injekcijas vietai plāksteri.



#### 4.solis: Materiālu iznīcināšana

NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nelietojiet pilnšļirci atkārtoti. NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nelieciet uzgali uz adatas atkārtoti. Iznīciniet pilnšļirci, kā norādījis ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits.

Ielieciet pilnšļirci noslēdzamā, necaurduramā tvertnē. Varat izmantot asiem priekšmetiem paredzēto tvertni (piemēram, bioloģiski bīstamo atkritumu tvertni dzeltenā krāsā). Konsultējieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu par to, kā pareizi izmest (iznīcināt) tvertni. Var būt spēcā vietēji noteikumi par lietotu adatu un šļircu izmešanu.