МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РЕЛИСТОР

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: РЕЛИСТОР

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: метилналтрексона бромид

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для подкожного введения

СОСТАВ

1 мл раствора содержит

активное вещество: 20 мг метилналтрексона бромида

вспомогательные вещества: натрия хлорид 6,5 мг, натрия кальция эдетат 0,4 мг, глицина гидрохлорид 0,3 мг, хлористоводородная кислота q.s., натрия гидроксид q.s., вода для инъекций до 1,0 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антагонисты периферических опиоидных рецепторов.

Код АТХ: A06AH01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Метилналтрексона бромид является селективным антагонистом опиоидных μ-рецепторов (константа ингибирования составляет [K_i] = 28 нМ). Активность метилналтрексона в 8 раз ниже по отношению к каппа-опиоидному рецептору (K_i = 230 нМ), а по отношению к дельта-опиоидным рецепторам аффинность метилналтрексона значительно ниже.

Метилналтрексон обладает ограниченной способностью к проникновению через гематоэнцефалический барьер, поскольку является четвертичным аммониевым соединением. В связи с этим метилналтрексон функционирует в качестве μ-опиоидного антагониста периферического действия (например, в тканях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)), не влияя на аналгетические эффекты, опосредованные опиоидами в центральной нервной системе.

Метилналтрексон сохраняет эффективность в период до 4-х месяцев приёма.

Фармакокинетика

Всасывание

Метилналтрексон быстро всасывается, максимальная концентрация (C_{max}) достигается приблизительно через 30 минут после подкожной инъекции. При увеличении дозы от 0,15 мг/кг до 0,5 мг/кг отмечается пропорциональное увеличение C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC).

Доза (мг/кг)	C_{max} (нг/мл)	AUC (нг·ч/мл)
0,15	117±33	180±37
0,3	234±65	376±73
0,5	392±148	593±111

Абсолютная биодоступность дозы 0,30 мг/кг, введенной подкожно, составляет 82 % по сравнению с внутривенным введением той же дозы.

Распределение

Метилналтрексон подвергается умеренному распределению в тканях. Равновесный объем распределения (V_{ss}) составляет приблизительно 1,1 л/кг. Согласно данным равновесного диализа, метилналтрексон в минимальных количествах связывается с белками человеческой плазмы (от 11,0 % до 15,3 %).

Метаболизм

В организме человека метилналтрексон в незначительной степени подвергается метаболизму, о чём можно судить по количеству метаболитов метилналтрексона, обнаруженных в экскретах. Основные пути метаболизма представляют собой превращение в изомеры метил-6-налтрексола и метилналтрексона сульфат. Изомеры метил-6-налтрексола обладают несколько меньшей антагонистической активностью, по сравнению с исходным веществом, и составляют приблизительно 8 % от содержащегося в плазме материала, родственного лекарственному веществу. Метилналтрексона сульфат является неактивным метаболитом и его содержание в плазме составляет приблизительно 25 % от содержащегося в плазме материала, родственного лекарственному веществу. N-деметилирование метилналтрексона с образованием налтрексона происходит в незначимых количествах, образующийся налтрексон составляет 0,06 % от введенной дозы.

Экскреция

Метилналтрексон выводится, главным образом, в неизмененном виде. Приблизительно половина дозы выводится почками и несколько меньшая часть через кишечник. Период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет приблизительно 8 часов.

Применение в особых группах пациентов

Печеночная недостаточность

При применении метилналтрексона у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и среднетяжелой степени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не отмечается значимого изменения AUC и C_{max}. Изменение фармакокинетики метилналтрексона при тяжелой печеночной недостаточности не изучено.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность заметно влияет на почечную экскрецию метилналтрексона. По мере снижения почечной функции почечный клиренс метилналтрексона уменьшается. Установлено, что при тяжелой почечной недостаточности наблюдается 8-9-кратное снижение клиренса метилналтрексона, однако это приводит лишь к 2-кратному повышению AUC метилналтрексона. C_{max} значимо не изменяется.

Исследования с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в диализе, не проводились.

Пожилые пациенты

Отмечается минимальное влияние возраста на эффективность и безопасность метилналтрексона. Средние равновесные значения C_{max} и AUC у пожилых пациентов составляют соответственно 545 нг/мл и 412 нг·ч/мл, что приблизительно на 8,1% и 20% выше соответствующих значений для молодых пациентов. В связи с этим коррекция дозы при лечении пожилых пациентов не требуется.

Зависимость от пола

Заметных различий в фармакокинетике метилналтрексона у пациентов разного пола не наблюдалось.

Зависимость от массы тела

Показано, что эффективность метилналтрексона, рассчитанная на единицу дозы (мг/кг), повышается с увеличением массы тела пациента.

Влияние на сердечную реполяризацию

При применении однократной дозы метилналтрексона (0,15, 0,30 и 0,50 мг/кг) не отмечается удлинения интервалов QT/QTc или признаков влияния на вторичные параметры ЭКГ или морфологию волн ЭКГ.

Показания к применению

Лечение вызванных опиоидами запоров на поздних стадиях заболеваний у пациентов, получающих паллиативную помощь, при недостаточной эффективности обычных слабительных средств.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам препарата;
- известная или предполагаемая механическая непроходимость ЖКТ или симптомы острого живота;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- терминальная стадия почечной недостаточности, требующая гемодиализа;
- беременность;
- детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью

Применение метилналтрексона бромида в лечении пациентов с колостомой, внутрибрюшинным катетером, активным дивертикулезом или фекаломой не изучено.

Поэтому при применении препарата Релистор у таких пациентов, необходимо соблюдать особую осторожность.

Не следует применять Релистор для лечения пациентов с запорами, не связанными с применением опиоидов.

В период постмаркетинговых исследований сообщалось о случаях перфорации ЖКТ у пациентов с состояниями, связанными с местным или распространенным нарушением структурной целостности стенки ЖКТ (например, рак, пептическая язва, псевдообструкция). В таких случаях нельзя исключить связь с действием метилналтрексона.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Опыт применения метилналтрексона бромида в лечении беременных женщин недостаточен.

Неизвестно, выделяется ли метилналтрексона бромид с женским молоком. Решение об отмене грудного вскармливания или об отмене лечения препаратом Релистор следует принимать, учитывая соотношение пользы и риска для матери и ребенка.

Способ применения и дозы

Только для лечения взрослых

Релистор следует применять для стимуляции быстрой дефекации при недостаточной реакции на обычные слабительные средства.

Релистор применяют не чаще одного раза в сутки в виде подкожной инъекции. Интервал между дозами можно увеличивать в зависимости от клинической эффективности препарата.

Применение двух последовательных доз с 24-часовым интервалом допускается только в случае отсутствия реакции (дефекации) на первую дозу.

Рекомендуемая доза составляет:

- для пациентов с массой тела 38-62 кг: 8 мг (0,4 мл);
- для пациентов с массой тела 62-114 кг: 12 мг (0,6 мл).

Пациентам с массой тела, не соответствующей указанным интервалам, рекомендуемая доза составляет 0,15 мг/кг. Объем инъекции для таких пациентов следует рассчитывать следующим образом:

доза (мл) = масса тела пациента (кг) x 0,0075.

После расчета дозу (мл) следует округлить до десятых долей миллилитра.

Инъекции препарата Релистор рекомендуется выполнять под кожу бедра, живота или плеча.

Инъекции метилналтрексона бромида можно выполнять независимо от приема пищи.

Рекомендуется менять место введения препарата при каждой новой инъекции.

Не рекомендуется выполнять инъекции на участки болезненной, покрасневшей, уплотненной кожи или в места ушибов.

Не следует вводить Релистор на участках кожи с рубцами или растяжками.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) нуждаются в снижении дозы:

- для пациентов с массой тела от 62 до 114 кг дозу снижают с 12 мг до 8 мг (0,4 мл).
- для пациентов с массой тела, не соответствующей интервалу от 62 до 114 кг, дозу снижают с 0,15 мг/кг до 0,075 мг/кг.

Не рекомендуется применять Релистор у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легкой или среднетяжелой печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Инструкции по подготовке к инъекции и выполнению инъекции

Не используйте флакон с разведенным препаратом Релистор повторно даже в случае, если в нем имеются остатки препарата.

В случае если препарат уже набран в шприц, но его применение необходимо отложить, храните наполненный шприц при комнатной температуре не больше 24 часов.

Не используйте шприц или иглу повторно.

Этап 1. Подготовка материалов для инъекции

1. Найдите плоскую, чистую и хорошо освещенную рабочую поверхность.
2. Вымойте руки теплой водой с мылом.
3. Подготовьте все необходимое для инъекции: флакон с препаратом Релистор, шприц для подкожных инъекций вместимостью 1 мл, 2 тампона, пропитанных спиртом, и ватный шарик или марлю.
4. Убедитесь, что раствор во флаконе прозрачный и бесцветный или светло-желтый, и не содержит видимых частиц. Не используйте раствор, если он непрозрачный или не является бесцветным или светло-желтым, или содержит видимые частицы. В этом случае проконсультируйтесь с фармацевтом, медицинской сестрой или врачом.

Этап 2. Подготовка шприца

1. Снимите защитный колпачок с флакона.



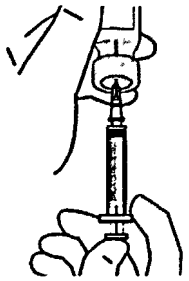
2. Протрите резиновую пробку флакона тампоном, пропитанным спиртом.
3. Возьмите шприц с рабочей поверхности. Удерживая цилиндр шпица одной рукой, снимите колпачок с иглы одним движением. Не прикасайтесь к игле и не допускайте контакта иглы с другими поверхностями. Осторожно оттяните плунжер шприца до тех пор, пока конец плунжера не окажется на уровне линии, соответствующей Вашей дозе.



4. Введите иглу под прямым углом вниз в центр пробки флакона с препаратом Релистор. Не вводите иглу под углом, чтобы не сломать или не погнуть иглу. Вы можете испытывать небольшое сопротивление по мере прохождения иглы через пробку. Иглу следует вводить до тех пор, пока Вы не увидите кончик иглы внутри флакона.
5. Осторожно нажмите на плунжер (при этом воздух перейдет во флакон).

Примечание: если Вы используете шприц с убирающейся иглой из комплекта поставки, НЕ ВВОДИТЕ ВОЗДУХ ВО ФЛАКОН ПОЛНОСТЬЮ. Почувствовав сопротивление, прекратите нажимать на плунжер. Если плунжер пройдет сопротивление, то Вы услышите щелчок, означающий, что Вы привели в действие защитный механизм, и игла исчезнет внутри шприца. В этом случае продукт следует выбросить и начать процедуру сначала, воспользовавшись другим флаконом и другими шприцом.

6. Не вынимая иглы из флакона, переверните флакон вверх дном. Удерживая шприц на уровне глаз, следите за тем, чтобы кончик иглы был все время покрыт жидкостью. Медленно оттягивайте плунжер вниз до отметки на шприце, соответствующей Вашей дозе.

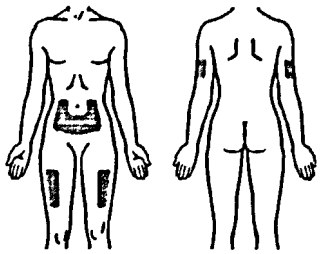


7. В то время как игла будет по-прежнему находиться внутри флакона с препаратом Релистор, убедитесь в отсутствии пузырьков воздуха в шприце. Осторожно постучите по шприцу, чтобы пузырьки воздуха поднялись в верхнюю часть шприца. Медленно продвигайте плунжер вверх, вытесняя пузырьки воздуха. Если Вы перенесете раствор обратно во флакон, медленно отведите плунжер назад, чтобы вновь набрать в шприц нужное количество раствора.

8. Извлеките шприц и иглу из флакона с препаратом Релистор. Не снимайте иглу со шприца. Не прикасайтесь к игле и не допускайте контакта иглы с другими поверхностями. Набранный в шприц раствор следует использовать в течение 24 часов.

Этап 3. Выбор и подготовка места инъекции

1. Выполнять инъекции препарата Релистор можно под кожу бедра, живота и плеча (если инъекцию пациенту выполняет другое лицо).



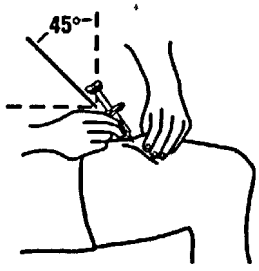
Живот Спина

Примечание: рекомендуется менять место при каждой инъекции. Старайтесь не выполнять инъекции точно в то же место, которые было использовано для инъекции ранее. Не рекомендуется выполнять инъекции на участках болезненной, покрасневшей, уплотненной кожи или в местах ушибов. Не следует вводить Релистор на участках кожи с рубцами или растяжками.

2. Протрите место инъекции тампоном, смоченным спиртом. **После этого не прикасайтесь к данному участку до выполнения инъекции.** Подождите до высыхания кожи, после чего выполните инъекцию.

Этап 4а. Выполнение инъекции раствора препарата Релистор стандартным шприцом и иглой

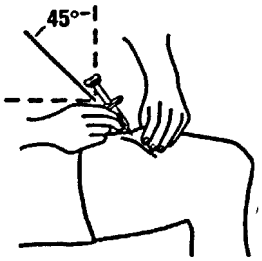
1. Удерживая заполненный шприц вверх иглой, повторно убедитесь в отсутствии пузырьков воздуха в шприце. При наличии пузырьков, осторожно постучите по шприцу пальцем, чтобы пузырьки воздуха поднялись в верхнюю часть шприца. Медленно поднимите плунжер, чтобы вытеснить пузырьки воздуха из шприца.
2. Возьмите шприц одной рукой, как карандаш. Другой рукой осторожно ущипните очищенный участок кожи и крепко удерживайте его.
3. Коротким быстрым движением введите иглу в кожу под небольшим углом (45^0).



4. После введения иглы отпустите складку кожи и медленно нажимайте на плунжер, чтобы ввести препарат.
5. После опорожнения шприца быстро извлеките иглу из кожи под тем же углом, под которым Вы вводили иглу. В месте инъекции возможно небольшое кровотечение. Вы можете прижать место инъекции ватным или марлевым тампоном. Не растирайте место инъекции. При необходимости можно наложить на место инъекции повязку.

Этап 4b. Выполнение инъекции раствора препарата Релистор при использовании шприца с убирающейся иглой из комплекта поставки

1. Удерживая заполненный шприц вверх иглой, повторно убедитесь в отсутствии пузырьков воздуха в шприце. При наличии пузырьков, осторожно постучите по шприцу пальцем, чтобы пузырьки воздуха поднялись в верхнюю часть шприца. Медленно поднимите плунжер, чтобы вытеснить пузырьки воздуха из шприца.
2. Возьмите шприц одной рукой, как карандаш или дротик. Другой рукой осторожно ущипните очищенный участок кожи и крепко удерживайте его.
3. Коротким быстрым движением введите иглу в кожу под небольшим углом (45^0).



4. После введения иглы отпустите складку кожи и медленно нажимайте на плунжер, чтобы ввести препарат.
5. После того как Вы услышите щелчок, игла автоматически уберется и закроется колпачком. В месте инъекции возможно небольшое кровотечение. Вы можете прижать место инъекции ватным или марлевым тампоном. Не растирайте место инъекции. При необходимости можно наложить на место инъекции повязку.

Побочное действие

При подкожных инъекциях любых лекарственных препаратов, включая Релистор, нередко возникают реакции в месте инъекции (например, покалывание, жжение, боль, покраснение, отек).

Наиболее распространенные побочные реакции на данный лекарственный препарат включали боль в животе, тошноту, диарею и метеоризм. В большинстве случаев эти реакции были легкими или среднетяжелыми. В каждой группе, отражающей частоту возникновения побочного эффекта, эти эффекты перечислены в порядке убывания серьезности:

Очень частые	≥10 %
Частые	≥1 % и <10 %
Не частые	≥0,1 % и <1 %
Редкие	≥0,01 % и <0,1 %

Очень редкие <0,01 %

Со стороны нервной системы

Частые: головокружение.

Со стороны ЖКТ

Очень частые: боль в животе, тошнота, метеоризм.

Частые: диарея.

Со стороны кожных покровов

Частые: гипергидроз.

Передозировка

Случаи передозировки препаратом Релистор не описаны.

После применения дозы 0,64 мг/кг в форме внутривенной болюсной инъекции отмечается ортостатическая гипотензия.

При передозировке необходимо контролировать артериальное давление и в случае развития ортостатической гипотензии следует сообщить об этом врачу. При необходимости назначают соответствующее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метилналтрексон не оказывает влияния на фармакокинетику лекарственных препаратов, метаболизируемых при участии изоферментов цитохрома Р450 (CYP). Изоферменты CYP лишь в минимальной степени участвуют в метаболизме метилналтрексона. Метилналтрексон *in vitro* не ингибирует активность изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, но является слабым ингибитором метаболизма в модели субстрата для изофермента CYP2D6. Подкожная доза метилналтрексона 0,3 мг/кг не оказывает значимого влияния на метаболизм декстрометорфана, являющегося субстратом для изофермента CYP2D6.

Не отмечается значимой взаимосвязи между дозой ненаркотического анальгетика на момент начала лечения и реакцией на лечение метилналтрексоном. Кроме того, не отмечалось существенных изменений медианы суточной дозы ненаркотического анальгетика у пациентов, получавших Релистор.

При многократном применении циметидина в дозе 400 мг после однократного приёма метилналтрексона, наблюдается снижение почечного клиренса метилналтрексона (с 31 л/ч

до 18 л/ч). Однако это приводит лишь к небольшому снижению системного клиренса (с 107 л/ч до 95 л/ч). Как следствие, заметного изменения AUC метилналтрексона, в дополнение к C_{max}, до и после назначения многократных доз циметидина, не наблюдается.

Несовместимость

Поскольку исследования совместимости не проводились, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

В случае возникновения тяжелой или стойкой диареи в период лечения пациентам следует рекомендовать отменить лечение препаратом Релистор и проконсультироваться с врачом.

Лечение метилналтрексоном может привести к быстрой стимуляции дефекации (в среднем, в течение 30-60 минут).

Метилналтрексон изучен в исследованиях, продолжительность которых не превышала 4 месяцев, в связи с чем этот препарат следует применять только в течение ограниченного времени.

Релистор следует применять только у пациентов, получающих паллиативное лечение.

Необходимо рекомендовать пациентам сообщать врачу о любых случаях появления/ухудшения нарушения функции ЖКТ.

Так как Релистор является периферическим антагонистом опиоидных μ-рецепторов, то он не вызывает зависимости или привыкания.

Неиспользованный и оставшийся продукт следует уничтожить.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и использованию механизмов

Исследования влияния препарата на способность к вождению и использованию механизмов не проводились. Поскольку метилналтрексон является антагонистом опиоидов с исключительно периферическим действием, влияние на способность к подобного рода деятельности маловероятна. Однако в период лечения возможно головокружение, которое может влиять на способность к управлению автотранспортом и использованию механизмов.

Форма выпуска

По 0,6 мл препарата во флаконы из бесцветного оптического стекла типа I (Евр. Ф.), герметически укупоренные пробками из бутилового каучука и закатанные алюминиевыми колпачками, снабженными отрывными пластиковыми дисками типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку или по 1 флакону в комплекте с 1 одноразовым шприцем вместимостью 1 мл со встроенной инъекционной иглой в контурной упаковке (блистере) и 2 индивидуально упакованными спиртовыми салфетками помещают в пластиковую упаковку и запечатывают ламинированной бумагой.

По 2 или 7 пластиковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Срок годности

2 года.

Производитель:

ДСМ Фармасьютикалз, Инк.,

5900 Мартин Лютер Кинг Дж. Хайвэй Гринвилль Бульвар,

Гринвилль, Северная Каролина 27834, США

Претензии потребителей направлять по адресу представительства компании в Российской Федерации:

109147 Москва, Таганская улица, 17-23

Телефон: (+7 495) 258-5535 Факс: (+7 495) 258-5538

Руководитель отдела регистрации А.В. Сергеев

Представительство корпорации "Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн" ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ для документов * Москва *