

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Relistor 12 mg/0,6 ml solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.  
Um ml da solução contém 20 mg de brometo de metilnaltrexona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, incolor a amarelo-pálida, essencialmente livre de partículas visíveis.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Relistor é indicado para o tratamento de obstipação induzida por opióides quando a resposta à terapia com laxantes não foi suficiente em doentes adultos, com idades iguais ou superiores a 18 anos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com dor crónica (exceto em doentes de cuidados paliativos com doença avançada)*

A dose de brometo de metilnaltrexona recomendada é de 12 mg (0,6 ml de solução) subcutaneamente, conforme necessário, dado em pelo menos 4 doses semanalmente, até uma vez por dia (7 doses semanalmente).

Nestes doentes, o tratamento usual de laxantes deve ser suspenso quando se inicia o tratamento com Relistor (ver secção 5.1)

*Obstipação induzida por opióides em doentes adultos em fase avançada de doença (doentes em cuidados paliativos)*

A dose de brometo de metilnaltrexona recomendada é de 8 mg (0,4 ml de solução) (para doentes com um peso corporal entre 38-61 kg) ou 12 mg (0,6 ml de solução) (para doentes com um peso corporal entre 62-114 kg).

O esquema de administração usual é de uma dose única em dias alternados. As doses poderão ser administradas em intervalos maiores, conforme necessidade clínica.

Os doentes poderão receber duas doses consecutivas com um intervalo de 24 horas, apenas nos casos em que não tenha havido resposta (motilidade intestinal) à dose administrada no dia anterior.

Os doentes cujo peso se encontre fora destes limites devem ser tratados com uma dose de 0,15 mg/kg. Nestes doentes, o volume a injetar deve ser calculado, como se segue

Dose (ml) = peso do doente (kg) x 0,0075

Em doentes em cuidados paliativos, Relistor é adicionado ao tratamento usual com laxantes (ver secção 5.1)

### Populações especiais

#### *População idosa*

Não se recomendam ajustes posológicos com base na idade (ver secção 5.2).

#### *Doentes com compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), a dose de brometo de metilnaltrexona deve ser reduzida de 12 mg para 8 mg (0,4 ml de solução) em doentes com peso entre 62 e 114 kg. Doentes com compromisso renal grave cujo peso esteja fora do intervalo 62 a 114 kg (ver secção 5.2) necessitam de reduzir a sua dose em mg/kg em cerca de 50 %. Estes doentes devem utilizar os frascos para injetáveis de Relistor e não a seringa pré-cheia. Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso renal terminal submetidos a diálise, sendo que brometo de metilnaltrexona não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *Doentes com compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 5.2).

Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C), sendo que brometo de metilnaltrexona não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *População pediátrica*

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de brometo de metilnaltrexona em crianças com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis

### Modo de administração

Relistor deverá ser administrado por injeção subcutânea.

Recomenda-se proceder à rotatividade dos locais da injeção. Não injetar em áreas em que a pele se apresente fragilizada, com equimoses, ruborizada ou dura. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias.

As três áreas do corpo recomendadas para a injeção de Relistor são as coxas, o abdómen e parte superior dos braços.

Relistor pode ser administrado independentemente do consumo de alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização de brometo de metilnaltrexona é contraindicada em doentes com obstrução gastrointestinal mecânica confirmada ou suspeita, doentes de elevado risco para obstrução recorrente ou em doentes com abdómen agudo cirúrgico, devido ao potencial para perfuração gastrointestinal.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Gravidade e deterioração dos sintomas

Aconselhe os doentes a notificar imediatamente sintomas graves, persistentes e/ou o agravamento dos mesmos.

No caso de ocorrer diarreia grave ou persistente durante o tratamento, os doentes devem ser aconselhados a não prosseguirem a terapêutica com brometo de metilnaltrexona e a consultar o seu médico assistente.

#### Obstipação não relacionada com o uso de opióides

A atividade do brometo de metilnaltrexona foi estudada em doentes com obstipação induzida por opióides. Consequentemente, não deve utilizar-se Relistor no tratamento de doentes com obstipação não relacionada com a utilização de opióides.

#### Início rápido de motilidade intestinal

Os dados obtidos em ensaios clínicos sugerem que o tratamento com brometo de metilnaltrexona pode induzir um rápido início (numa média de 30 a 60 minutos) da motilidade intestinal.

#### Duração do tratamento

##### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com doença avançada*

O tratamento com brometo de metilnaltrexona não foi estudado em doentes adultos com doença avançada em ensaios clínicos por períodos superiores a 4 meses e portanto, só deve ser usado por um período limitado (ver secção 5.1)

#### Compromisso hepático e renal

Brometo de metilnaltrexona não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave ou com compromisso renal terminal requerendo diálise (ver secção 4.2).

#### Doenças gastrointestinais (GI) e perfuração GI

O brometo de metilnaltrexona deve ser estudado com precaução em doentes com lesões conhecidas ou suspeitas do trato GI.

A utilização de brometo de metilnaltrexona em doentes com colostomia, cateter peritoneal, doença diverticular ativa ou oclusão fecal não foi estudada. Assim, Relistor deve ser administrado com precaução nestes doentes.

No período após a comercialização, foram notificados casos de perfuração gastrointestinal (GI) após a utilização de brometo de metilnaltrexona. Em situações clínicas que pudessem estar associadas a uma redução difusa ou localizada da integridade estrutural da parede do trato gastrointestinal (p. ex., úlcera péptica, pseudo obstrução (síndrome de Ogilvie), síndrome diverticular, malignidades infiltrantes do trato gastrointestinal ou metástases peritoneais). Deve ter-se em conta o perfil geral de risco/benefício aquando da utilização de brometo de metilnaltrexona em doentes nestas situações clínicas ou noutras situações que possam resultar em dano na integridade da parede do trato gastrointestinal (p.ex., doença de Crohn). Os doentes deverão ser monitorizados relativamente à dor abdominal persistente, grave ou a agravar-se: o brometo de metilnaltrexona deve ser descontinuado, caso este sintoma ocorra.

#### Abstinência de opióides

Ocorreram sintomas consistentes com a abstinência de opióides, incluindo hiperhidrose, arrepios, vômitos, dor abdominal, palpitações e rubor, em doentes tratados com brometo de metilnaltrexona. Doentes com interrupção da barreira hemato-encefálica podem estar em risco acrescido para a abstinência de opióides e/ou analgesia reduzida. Este facto deve ser tido em conta quando se prescreve brometo de metilnaltrexona a estes doentes.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., é essencialmente isento de sódio.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O brometo de metilnaltrexona não afeta a farmacocinética de medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP). O brometo de metilnaltrexona é metabolizado minimamente pelas isoenzimas do CYP. Os estudos do metabolismo *in vitro* sugerem que o brometo de metilnaltrexona não inibe a atividade do CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4, embora seja um fraco inibidor do metabolismo de um substrato modelo do CYP2D6. Num estudo clínico de interação medicamentosa realizado em indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino, uma dose de 0,3 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, por via subcutânea, não afetou significativamente o metabolismo do dextrometorfano, um substrato do CYP2D6.

O potencial de interação fármaco-fármaco, relacionado com o transportador catião orgânico (OCT), entre o brometo de metilnaltrexona e um inibidor OCT foi estudado em 18 indivíduos saudáveis comparando os perfis farmacocinéticos de doses únicas de brometo de metilnaltrexona antes e depois da administração de doses múltiplas de 400 mg de cimetidina. Verificou-se redução da depuração renal do brometo de metilnaltrexona após a administração de doses múltiplas de cimetidina (de 31 l/h para 18 l/h). No entanto, isto resultou numa pequena redução da depuração total (de 107 l/h para 95 l/h). Consequentemente, não se registaram alterações significativas da AUC do brometo de metilnaltrexona, para além da  $C_{max}$ , antes e depois da administração de doses múltiplas de cimetidina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de brometo de metilnaltrexona em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Brometo de metilnaltrexona não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se claramente necessário.

##### Amamentação

Desconhece-se se o brometo de metilnaltrexona é excretado no leite materno humano. Os estudos em animais demonstraram que o brometo de metilnaltrexona é excretado no leite materno. A decisão de continuar/suspender o aleitamento ou continuar/suspender a terapêutica com brometo de metilnaltrexona deverá ser tomada ponderando o benefício do aleitamento para a criança e o benefício da terapêutica com brometo de metilnaltrexona para a mulher.

##### Fertilidade

As injeções subcutâneas de Relistor a 150 mg/kg/dia diminuíram a fertilidade em ratos. Doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] em seres humanos em dose subcutânea de 0,3 mg/kg) não afetaram a fertilidade nem o desempenho geral da reprodução.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O brometo de metilnaltrexona tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Poderão ocorrer tonturas, as quais são passíveis de afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes, observadas em todos os doentes expostos ao brometo de metilnaltrexona durante todas as fases dos estudos controlados com placebo, foram dor abdominal, náuseas, diarreia e flatulência. No geral, estas reações foram ligeiras ou moderadas.

## Lista tabelada de reações adversas

Os efeitos indesejáveis são classificados como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

### Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas

Frequentes: sintomas semelhantes a abstinência de opióides (tais como arrepios, tremores, rinorreia, erexão pilosa, rubores, palpitação, hiperidrose, vômitos, dor abdominal).

### Doenças gastrointestinais

Desconhecido: perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4)

Frequentes: vômitos

Muito frequentes: dor abdominal, náuseas, diarreia, flatulência

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: reações no local da injeção (ex. sensação de picada, sensação de ardor, dor, eritema, edema)

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Um estudo realizado em voluntários saudáveis referiu a ocorrência de hipotensão ortostática associada a uma dose de 0,64 mg/kg, administrada sob a forma de bólus intravenoso.

Na eventualidade de ocorrer uma sobredosagem, os sinais e sintomas de hipotensão ortostática devem ser monitorizados e notificados a um médico. Deverá ser iniciado tratamento apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Laxantes, antagonistas dos recetores opióides periféricos, código ATC: A06AH01

#### Mecanismo de ação

O brometo de metilnaltrexona é um antagonista seletivo da ligação dos opióides ao recetor  $\mu$ . Os estudos *in vitro* têm demonstrado que o brometo de metilnaltrexona é um antagonista do recetor opióide  $\mu$  (constante de inibição  $[K_i] = 28$  nM), com potência para os recetores opióides  $\kappa$  8 vezes menor ( $K_i = 230$  nM) e cuja afinidade para os recetores opióides  $\delta$  é muito reduzida.

Na qualidade de amina quaternária, a capacidade do brometo de metilnaltrexona atravessar a barreira hemato-encefálica é limitada. O que permite ao brometo de metilnaltrexona atuar como antagonista dos recetores opióides miu de ação periférica em tecidos como os do aparelho gastrointestinal, sem interferir com os efeitos analgésicos mediados pelos opióides sobre o sistema nervoso central.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com dor crónica não oncológica*

A eficácia e segurança de brometo de metilnaltrexona no tratamento de obstipação induzida por opióides em doentes com dor crónica não oncológica foram demonstradas num estudo aleatório, de dupla ocultação, controlado a placebo (Estudo 3356). Neste estudo, a média de idades dos doentes era de 49 anos (intervalo 23-83); 60% eram mulheres. A maioria dos doentes tinha um diagnóstico principal de dor nas costas.

O Estudo 3356 comparou regimes de tratamento de 4 semanas de brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia e brometo de metilnaltrexona 12 mg em dias alternados com placebo. O período de dupla ocultação de 4 semanas, foi seguido por um período aberto de 8 semanas, durante o qual brometo de metilnaltrexona foi usado conforme necessário, mas com uma frequência máxima de uma vez por dia. Um total de 460 doentes (brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia, n=150, brometo de metilnaltrexona 12 mg dia sim dia não, n=148, placebo, n=162) foram tratados no período de dupla ocultação. Os doentes tinham uma história de dor crónica não oncológica e tomavam opióides em doses estáveis equivalentes a, pelo menos, 50 mg de morfina oral por dia. Os doentes tinham obstipação induzida por opióides (< 3 defecações sem recurso a laxante, por semana, durante o período de triagem). Foi necessário que os doentes suspendessem toda a terapia anterior com laxantes.

O primeiro parâmetro coprimário foi a proporção de doentes que tiveram uma defecação sem recurso a laxantes (DSRL) dentro de 4 horas da administração da primeira dose e o segundo, a percentagem de injeções ativas resultando em defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas durante a fase de dupla ocultação. A defecação sem recurso a laxantes foi definida como um movimento intestinal que ocorreu sem uso de laxantes nas 24 horas anteriores.

A proporção de doentes com defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas da primeira dose foi de 34,2% no grupo combinado de brometo de metilnaltrexona versus 9,9% no grupo placebo (p<0.001). A percentagem média de brometo de metilnaltrexona resultante em qualquer defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas foi de 28,9% e 30,2% respectivamente, para os grupos de dose de uma vez por dia e em dias alternados comparado com 9,4% e 9,3% respetivamente para o regime correspondente de placebo (p < 0,001).

O parâmetro secundário chave de alteração média ajustada desde o início, para uma frequência semanal de defecação sem recurso a laxantes foi de 3,1 no grupo de tratamento de brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia, 2,1 no grupo de tratamento de brometo de metilnaltrexona 12 mg em dias alternados, e 1,5 no grupo de tratamento de placebo durante o período de dupla ocultação de 4 semanas. A diferença entre o brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia e o placebo de 1,6 defecações sem recurso a laxantes, por semana, tem significado estatístico (p < 0,001) e clínico.

Outro parâmetro secundário avaliou a proporção de doentes com  $\geq 3$  defecações sem recurso a laxantes, por semana, durante a fase de dupla ocultação de 4 semanas. Isto foi conseguido em 59% de doentes no grupo que recebeu metilnaltrexona diariamente a 12 mg (p<0,001 vs. placebo), em 61% daqueles que a receberam em dias alternados (p<0,001 vs. placebo), e em 38% de doentes tratados a placebo. Uma análise suplementar avaliou a percentagem de doentes que conseguiram  $\geq 3$  defecações completas sem recurso a laxantes por semana e um aumento de  $\geq 1$  defecação completa sem recurso a laxantes, por semana, em pelo menos 3 das 4 semanas de tratamento. Isto foi conseguido em 28,7% dos doentes no grupo que recebeu metilnaltrexona 12 mg diariamente (p<0,001 vs. placebo), em

14,9% daqueles que a receberam em dias alternados ( $p=0,012$  vs. placebo), e em 6,2% de doentes tratados a placebo.

Não houve evidência de um efeito diferencial de género sobre a segurança ou eficácia. O efeito sobre a raça não pode ser analisado porque a população do estudo era predominantemente caucasiana (90 %). A dose média diária de opióides não variou significativamente dos valores de início tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona nem nos doentes tratados a placebo.

Não houve alterações clinicamente relevantes nos valores iniciais de índices de dor tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona como nos de placebo.

A utilização de brometo de metilnaltrexona para tratar obstipação induzida por opióides, além de 48 semanas, não foi avaliada em ensaios clínicos.

#### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos em fase avançada de doença*

A eficácia e segurança do brometo de metilnaltrexona no tratamento da obstipação induzida pelos opióides em doentes submetidos a cuidados paliativos foram demonstradas em dois estudos realizados sob dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo. Nestes estudos, a mediana da idade dos participantes foi de 68 anos (limites de 21-100); 51 % eram mulheres. Em ambos os estudos, os doentes apresentavam doenças terminais em estádios avançados e uma esperança de vida limitada, sendo que a maioria tinha um diagnóstico primário de cancro incurável; os outros diagnósticos primários incluíam DPOC/enfisema terminal, doença cardiovascular/insuficiência cardíaca, doença de Alzheimer/demência, VIH/SIDA ou outras doenças em estádios avançados. Antes do rastreio, os doentes sofriam de obstipação induzida pelos opióides definida como <3 movimentos intestinais na semana anterior ou ausência de peristaltismo intestinal >2 dias.

O Estudo 301 comparou, sob dupla ocultação, uma dose subcutânea única de brometo de metilnaltrexona 0,15 mg/kg, ou 0,3 mg/kg versus placebo. A dose administrada sob dupla ocultação foi seguida de um período de administração em regime aberto, com a duração de 4 semanas, em que o brometo de metilnaltrexona podia ser administrado, conforme necessário, numa frequência não superior a 1 dose num período de 24 horas. Durante os dois períodos do estudo, os doentes mantiveram o seu regime usual de laxantes. Foram tratados no período de dupla ocultação um total de 154 doentes (brometo de metilnaltrexona 0,15 mg/kg,  $n=47$ ; brometo de metilnaltrexona 0,3 mg/kg,  $n=55$ , placebo,  $n=52$ ). O parâmetro de avaliação final primário do estudo consistiu na percentagem de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes no período de 4 horas após a administração, sob dupla ocultação, da dose do medicamento em estudo. Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram uma taxa de defecação significativamente mais elevada no período de 4 horas após a administração da dose, sob dupla ocultação (62 % com 0,15 mg/kg e 58 % com 0,3 mg/kg), do que os doentes tratados com placebo (14 %);  $p<0,0001$  para cada dose versus placebo.

O Estudo 302 comparou a administração, sob dupla ocultação, de doses subcutâneas de brometo de metilnaltrexona, em dias alternados durante 2 semanas versus placebo. Durante a primeira semana (dias 1, 3, 5, 7), os doentes receberam 0,15 mg/kg de brometo de metilnaltrexona ou placebo. Na segunda semana, a dose atribuída a um doente poderia ser aumentada para 0,30 mg/kg se o doente tivesse defecado 2 ou menos vezes sem recurso a laxantes até ao dia 8. Em qualquer momento, a dose prevista para um doente poderia ser reduzida baseada na tolerabilidade. Analisaram-se os dados obtidos em 133 doentes (62 brometo de metilnaltrexona, 71 placebo). Consideraram-se 2 parâmetros de avaliação final primários: proporção de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes, no período de 4 horas após a primeira dose do medicamento do estudo, e proporção de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes, no período de 4 horas após receberem, pelo menos, 2 das primeiras 4 doses do medicamento. Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram uma taxa de defecação mais elevada no período de 4 horas após a primeira dose (48 %) do que os doentes tratados com placebo (16 %);  $p<0,0001$ . Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram também taxas de defecação significativamente mais elevadas no período de 4 horas após, pelo menos, 2 das primeiras 4 doses (52 %) do que os doentes tratados com placebo (9 %);



$p < 0,0001$ . A consistência das fezes não melhorou significativamente em doentes que apresentavam fezes moles no início do estudo.

Em ambos os estudos, não se observou qualquer evidência sugestiva de existência de efeitos diferenciais da idade ou do género sobre a segurança ou eficácia. O efeito na raça não pôde ser analisado porque a população em estudo era predominantemente caucasiana (88 %).

A durabilidade da resposta foi demonstrada no Estudo 302, no qual a taxa de resposta de defecação foi consistente, desde a dose 1 até à dose 7, durante todo o período das 2 semanas, sob dupla ocultação.

A eficácia e segurança do brometo de metilnaltrexona foram também demonstradas num tratamento, em regime aberto, administrado do Dia 2 até à Semana 4 no Estudo 301, e em dois estudos de extensão abertos (301EXT e 302EXT) nos quais o brometo de metilnaltrexona foi administrado, conforme necessário, durante um período máximo de 4 meses (apenas 8 doentes chegaram a este ponto). Um total de 136, 21 e 82 doentes recebeu, pelo menos, uma dose, em regime aberto, nos estudos 301, 301EXT e 302EXT, respetivamente. Relistor foi administrado cada 3,2 dias (mediana do intervalo de dosagem, num intervalo de 1-39 dias).

A taxa de resposta de defecação manteve-se durante todo o estudo de extensão nos doentes que prosseguiram o tratamento.

Nestes estudos, não foi observada qualquer relação significativa entre a dose inicial de opióides e a resposta de defecação nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona. Adicionalmente, a mediana da dose diária de opióides não variou significativamente em relação ao valor basal tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona como nos doentes tratados com placebo. Não se registaram alterações clinicamente relevantes nos valores da dor em relação aos valores basais nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona ou com placebo.

#### Efeito na repolarização cardíaca

Num estudo sobre ECG, realizado sob dupla ocultação, aleatorizado, de grupos paralelos, de doses únicas de brometo de metilnaltrexona, administradas por via subcutânea (0,15; 0,30 e 0,50 mg/kg), a 207 voluntários saudáveis, não se detetou qualquer sinal de prolongamento do intervalo QT/QTc ou qualquer evidência de um efeito sobre os parâmetros ECG secundários ou morfologia da onda em comparação com o placebo e com um controlo positivo (400 mg de moxifloxacina, administrados por via oral).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O brometo de metilnaltrexona é absorvido rapidamente, com picos de concentração ( $C_{max}$ ) atingidos cerca de 0,5 horas após administração subcutânea. A  $C_{max}$  e a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam em função do aumento da dose de 0,15 mg/kg para 0,5 mg/kg de forma proporcional à dose. A biodisponibilidade absoluta de uma dose subcutânea de 0,30 mg/kg versus uma dose intravenosa de 0,30 mg/kg é de 82 %.

### Distribuição

A distribuição tecidual do brometo de metilnaltrexona é moderada. O volume de distribuição em estado de equilíbrio ( $V_{ss}$ ) é de aproximadamente 1,1 l/kg. A ligação do brometo de metilnaltrexona às proteínas plasmáticas humanas é mínima (11,0 % a 15,3 %) conforme determinado por diálise de equilíbrio.

### Biotransformação

O brometo de metilnaltrexona é moderadamente metabolizado no ser humano com base na quantidade de metabolitos de brometo de metilnaltrexona recuperados nas excreções. A conversão nos isómeros metil-6-naltrexol e no sulfato de metilnaltrexona parece ser a via primária do metabolismo. Cada um dos isómeros metil-6-naltrexol apresenta uma menor atividade relativamente ao composto original, e uma baixa exposição plasmática de aproximadamente 8 % dos produtos relacionados com o fármaco. O sulfato de metilnaltrexona é um metabolito inativo e apresenta-se no plasma a um nível aproximado de 25 % dos produtos relacionados com o fármaco. A N-desmetilação do brometo de metilnaltrexona para produzir naltrexona não é significativa, correspondendo a 0,06 % da dose administrada.

### Eliminação

O brometo de metilnaltrexona é eliminado principalmente sob forma de substância ativa inalterada. Cerca de metade da dose é excretada na urina e, em menor grau, pelas fezes. A semivida de eliminação terminal ( $t_{1/2}$ ) é de aproximadamente 8 horas.

### Populações especiais

#### *Compromisso hepático*

O efeito do compromisso hepático ligeiro a moderado na exposição sistémica ao brometo de metilnaltrexona foi estudado em 8 indivíduos, respetivamente, com Child-Pugh Classe A e B, comparativamente com indivíduos saudáveis. Os resultados não revelaram um efeito significativo do compromisso hepático sobre a AUC ou a  $C_{max}$  de brometo de metilnaltrexona. Não foi estudado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do brometo de metilnaltrexona.

#### *Compromisso renal*

Num estudo realizado em voluntários com vários graus de compromisso renal, que receberam uma dose única de 0,30 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, verificou-se que o compromisso renal exercia um efeito marcado sobre a excreção renal de brometo de metilnaltrexona. A depuração renal de brometo de metilnaltrexona diminuiu com o aumento da gravidade do compromisso renal. O compromisso renal grave reduziu em 8 a 9 vezes a depuração renal do brometo de metilnaltrexona; contudo, este facto traduziu-se por um aumento à exposição total ao brometo de metilnaltrexona (AUC) de apenas 2 vezes. Não se observou uma alteração significativa da  $C_{max}$ . Não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal terminal requerendo diálise.

#### *População pediátrica*

Não foram realizados estudos na população pediátrica (ver secção 4.2 ).

#### *População idosa*

Num estudo em que se procedeu à comparação dos perfis farmacocinéticos de doses únicas e doses múltiplas de brometo de metilnaltrexona, administrado por via intravenosa numa dose de 24 mg, entre indivíduos jovens saudáveis (18 a 45 anos de idade n=10) e idosos (idade igual ou superior a 65 anos n=10), foi demonstrado que o efeito da idade sobre a exposição ao brometo de metilnaltrexona é ligeiro. A média da  $C_{max}$  em estado de equilíbrio e a AUC nos indivíduos idosos foi de 545 ng/ml e 412 ng·h/ml, cerca de 8,1 % e 20 % superiores, respetivamente às registadas nos indivíduos jovens. Não se recomenda, portanto, efetuar ajustes posológicos com base na idade.

#### *Género*

Não se observaram diferenças significativas entre os géneros.

#### *Peso corporal*

Uma análise integrada dos dados de farmacocinética obtidos em indivíduos saudáveis indicou que a exposição ao brometo de metilnaltrexona mg/kg, ajustada à dose, aumentou em função do aumento do peso corporal. A exposição média a 0,15 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, num limite ponderal de peso de 38 a 114 kg, foi de 179 (intervalo = 139-240) ng·h/ml. Esta exposição relativamente à dose de 0,15 mg/kg pode ser atingida ajustando a dose dentro de limites ponderais e utilizando uma dose de 8 mg para um peso corporal entre 38 kg e menos de 62 kg, e uma dose de 12 mg para um peso

corporal de 62 kg a 114 kg, resultando numa exposição média de 187 (intervalo =148-220) ng•h/ml. Adicionalmente, a análise revelou que a dose de 8 mg para um peso corporal de 38 a menos de 62 kg e a dose de 12 mg para um peso corporal de 62 a 114 kg correspondem a doses médias de 0,16 (intervalo = 0,21-0,13) mg/kg e 0,16 (intervalo = 0,19-0,11) mg/kg, respetivamente, com base na distribuição ponderal do peso dos doentes que participaram nos estudos 301 e 302.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos revelam não existir riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Observaram-se efeitos cardíacos nalguns estudos não clínicos realizados em cães (prolongamento do potencial de ação das fibras de Purkinje ou prolongamento do intervalo QTc). O mecanismo deste efeito é desconhecido; contudo, o canal do ião potássio cardíaco humano (hERG) não parece estar envolvido.

A administração de injeções subcutâneas de Relistor em doses de 150 mg/kg/dia reduziu a fertilidade nos ratos. Doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] associada a uma dose subcutânea de 0,3 mg/kg em seres humanos) não afetaram a fertilidade ou a capacidade reprodutora geral.

Não houve evidência de teratogenicidade no rato ou coelho. No rato, a administração de injeções subcutâneas do Relistor em doses de 150/100 mg/kg/dia resultou numa redução do peso corporal das crias; doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] associada a uma dose subcutânea de 0,3 mg/kg em seres humanos) não exerceram qualquer efeito no trabalho de parto, parto ou sobrevivência e crescimento das crias.

O brometo de metilnaltrexona é excretado pelo leite em ratos fêmea lactantes.

Foram realizados estudos em cães e ratos jovens. Após injeção intravenosa de brometo de metilnaltrexona, verificou-se que os ratos jovens eram mais sensíveis, que os ratos adultos, à toxicidade relacionada com a metilnaltrexona. Em ratos jovens, após administração de brometo de metilnaltrexona por via intravenosa, durante 13 semanas, ocorreram sinais clínicos adversos (incidência de convulsões e respiração difícil) em doses ( $\geq 3$  mg/kg/dia) e exposições (5,4 vezes a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg) inferiores às que causaram toxicidade semelhante em ratos adultos (20 mg/kg/dia). Não ocorreram efeitos adversos em ratos jovens, numa dose de 1 mg/kg/dia, ou em ratos adultos, numa dose de 5 mg/kg/dia (1,6 vezes e 7,8 vezes, respetivamente, a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg).

Após injeção intravenosa de brometo de metilnaltrexona durante 13 semanas, foi observada toxicidade relacionada com a metilnaltrexona semelhante em cães jovens e adultos. Em cães jovens e adultos após administração de 20 mg/kg/dia de brometo de metilnaltrexona, foram observados sinais clínicos indicativos de toxicidade no SNC e prolongamento do intervalo QTc. Não ocorreram efeitos adversos em ratos jovens, numa dose de 1 mg/kg/dia, ou em ratos adultos, numa dose de 5 mg/kg/dia (44 vezes e 7,8 vezes, respetivamente, a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

Edetato de cálcio e sódio

Cloridrato de glicina

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

Após introdução da solução na seringa:

Devido à sensibilidade à luz, a solução injetável deverá ser utilizada no prazo de 24 horas.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento na seringa, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro flint, transparente, tipo I, para administração única, com rolha de borracha de butilo de cor cinzenta e selo de alumínio com tampa flip-off.

Cada frasco para injetáveis contém 0,6 ml de solução injetável.

Os tamanhos das embalagens de Relistor são:

1 frasco,

2 frascos para 2 seringas para injetáveis de 1 ml esterilizadas com agulha para injetáveis retrátil e 4 compressas com álcool; ou

7 frascos para 7 seringas para injetáveis de 1 ml esterilizadas com agulha para injetáveis retrátil e 14 compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 02 Julho 2008

Data da última renovação: 27 Maio 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Relistor 8 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 8 mg de brometo de metilnaltrexona.

Um ml da solução contém 20 mg de brometo de metilnaltrexona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a amarelo-pálida, essencialmente livre de partículas visíveis.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Relistor é indicado para o tratamento de obstipação induzida por opióides quando a resposta à terapia com laxantes não foi suficiente em doentes adultos, com idades iguais ou superiores a 18 anos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com dor crónica (exceto em doentes de cuidados paliativos com doença avançada)*

A dose de brometo de metilnaltrexona recomendada é de 12 mg (0,6 ml de solução) subcutaneamente, conforme necessário, dado em pelo menos 4 doses semanalmente, até uma vez por dia (7 doses semanalmente).

Nestes doentes, o tratamento usual de laxantes deve ser suspenso quando se inicia o tratamento com Relistor (ver secção 5.1).

A apresentação em seringa pré-cheia de Relistor de 8 mg só deve ser usada, para tratar estes doentes quando as condições médicas existentes exigem que a dose seja reduzida para 8 mg (0,4 ml de solução), ver Populações especiais.

*Obstipação induzida por opióides em doentes adultos em fase avançada de doença (doentes em cuidados paliativos)*

A dose de brometo de metilnaltrexona recomendada é de 8 mg (0,4 ml de solução) (para doentes com um peso corporal entre 38-61 kg) ou 12 mg (0,6 ml de solução) (para doentes com um peso corporal entre 62-114 kg).

O esquema de administração usual é de uma dose única em dias alternados. As doses poderão ser administradas em intervalos maiores, conforme necessidade clínica.

Os doentes poderão receber duas doses consecutivas com um intervalo de 24 horas, apenas nos casos em que não tenha havido resposta (motilidade intestinal) à dose administrada no dia anterior.

Os doentes com peso inferior a 38 kg ou superior a 114 kg devem ser tratados com Relistor frascos para injetáveis pois a dose recomendada em mg/kg não é administrada com precisão utilizando a seringa pré-cheia.

Em doentes em cuidados paliativos, Relistor é adicionado ao tratamento usual com laxantes (ver secção 5.1).

### Populações especiais

#### *População idosa*

Não se recomendam ajustes posológicos com base na idade (ver secção 5.2).

#### *Doentes com compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), a dose de brometo de metilnaltrexona deve ser reduzida de 12 mg para 8 mg (0,4 ml de solução) em doentes com peso entre 62 e 114 kg. Doentes com compromisso renal grave cujo peso esteja fora do intervalo 62 a 114 kg (ver secção 5.2) necessitam de reduzir a sua dose em mg/kg em cerca de 50 %. Estes doentes devem utilizar os frascos para injetáveis de Relistor e não a seringa pré-cheia. Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso renal terminal submetidos a diálise, sendo que brometo de metilnaltrexona não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *Doentes com compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 5.2).

Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C), sendo que brometo de metilnaltrexona não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *População pediátrica*

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de brometo de metilnaltrexona em crianças com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Relistor deverá ser administrado por injeção subcutânea.

Recomenda-se proceder à rotatividade dos locais da injeção. Não injetar em áreas em que a pele se apresente fragilizada, com equimoses, ruborizada ou dura. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias.

As três áreas do corpo recomendadas para a injeção de Relistor são as coxas, o abdómen e parte superior dos braços.

Relistor pode ser administrado independentemente do consumo de alimentos.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização de brometo de metilnaltrexona é contraindicada em doentes com obstrução gastrointestinal mecânica confirmada ou suspeita, doentes de elevado risco para obstrução recorrente ou em doentes com abdómen agudo cirúrgico, devido ao potencial para perfuração gastrointestinal.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Gravidade e deterioração dos sintomas

Aconselhe os doentes a notificar imediatamente sintomas graves, persistentes e/ou o agravamento dos mesmos.

No caso de ocorrer diarreia grave ou persistente durante o tratamento, os doentes devem ser aconselhados a não prosseguirem a terapêutica com brometo de metilnaltrexona e a consultar o seu médico assistente.

#### Obstipação não relacionada com o uso de opióides

A atividade do brometo de metilnaltrexona foi estudada em doentes com obstipação induzida por opióides. Consequentemente, não deve utilizar-se Relistor no tratamento de doentes com obstipação não relacionada com a utilização de opióides.

#### Início rápido de motilidade intestinal

Os dados obtidos em ensaios clínicos sugerem que o tratamento com brometo de metilnaltrexona pode induzir um rápido início (numa média de 30 a 60 minutos) da motilidade intestinal.

#### Duração do tratamento

##### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com doença avançada*

O tratamento com brometo de metilnaltrexona não foi estudado em doentes adultos com doença avançada em ensaios clínicos por períodos superiores a 4 meses e portanto, só deve ser usado por um período limitado (ver secção 5.1)

#### Compromisso hepático e renal

Brometo de metilnaltrexona não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave ou com compromisso renal terminal requerendo diálise (ver secção 4.2).

#### Doenças gastrointestinais (GI) e perfuração GI

O brometo de metilnaltrexona deve ser estudado com precaução em doentes com lesões conhecidas ou suspeitas do trato GI.

A utilização de brometo de metilnaltrexona em doentes com colostomia, cateter peritoneal, doença diverticular ativa ou oclusão fecal não foi estudada. Assim, Relistor deve ser administrado com precaução nestes doentes.

No período após a comercialização, foram notificados casos de perfuração gastrointestinal (GI) após a utilização de brometo de metilnaltrexona em situações clínicas que pudessem estar associadas a uma redução difusa ou localizada da integridade estrutural da parede do trato gastrointestinal (p. ex., úlcera péptica, pseudo obstrução (síndrome de Ogilvie), síndrome diverticular, malignidades infiltrantes do trato gastrointestinal ou metástases peritoneais). Deve ter-se em conta o perfil geral de risco/benefício aquando da utilização de brometo de metilnaltrexona em doentes nestas situações ou noutras situações que possam resultar em dano na integridade da parede do trato gastrointestinal (p.ex., doença de Crohn). Os doentes deverão ser monitorizados relativamente à dor abdominal persistente, grave ou a agravar-se: o brometo de metilnaltrexona deve ser descontinuado, caso este sintoma ocorra.

#### Abstinência de opióides

Ocorreram sintomas consistentes com a abstinência de opióides, incluindo hiperhidrose, arrepios, vômitos, dor abdominal, palpitações e rubor, em doentes tratados com brometo de metilnaltrexona. Doentes com interrupção da barreira hemato-encefálica podem estar em risco acrescido para a abstinência de opióides e/ou analgesia reduzida. Este facto deve ser tido em conta quando se prescreve brometo de metilnaltrexona a estes doentes.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., é essencialmente isento de sódio.



#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O brometo de metilnaltrexona não afeta a farmacocinética de medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP). O brometo de metilnaltrexona é metabolizado minimamente pelas isoenzimas do CYP. Os estudos do metabolismo *in vitro* sugerem que o brometo de metilnaltrexona não inibe a atividade do CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4, embora seja um fraco inibidor do metabolismo de um substrato modelo do CYP2D6. Num estudo clínico de interação medicamentosa realizado em indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino, uma dose de 0,3 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, por via subcutânea, não afetou significativamente o metabolismo do dextrometorfano, um substrato do CYP2D6.

O potencial de interação fármaco-fármaco, relacionado com o transportador catião orgânico (OCT), entre o brometo de metilnaltrexona e um inibidor OCT foi estudado em 18 indivíduos saudáveis comparando os perfis farmacocinéticos de doses únicas de brometo de metilnaltrexona antes e depois da administração de doses múltiplas de 400 mg de cimetidina. Verificou-se redução da depuração renal do brometo de metilnaltrexona após a administração de doses múltiplas de cimetidina (de 31 l/h para 18 l/h). No entanto, isto resultou numa pequena redução da depuração total (de 107 l/h para 95 l/h). Consequentemente, não se registaram alterações significativas da AUC do brometo de metilnaltrexona, para além da  $C_{max}$ , antes e depois da administração de doses múltiplas de cimetidina.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de brometo de metilnaltrexona em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Brometo de metilnaltrexona não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se claramente necessário.

##### Amamentação

Desconhece-se se o brometo de metilnaltrexona é excretado no leite materno humano. Os estudos em animais demonstraram que o brometo de metilnaltrexona é excretado no leite materno. A decisão de continuar/suspender o aleitamento ou continuar/suspender a terapêutica com brometo de metilnaltrexona deverá ser tomada ponderando o benefício do aleitamento para a criança e o benefício da terapêutica com brometo de metilnaltrexona para a mulher.

##### Fertilidade

As injeções subcutâneas de Relistor a 150 mg/kg/dia diminuíram a fertilidade em ratos. Doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] em seres humanos em dose subcutânea de 0,3 mg/kg) não afetaram a fertilidade nem o desempenho geral da reprodução.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O brometo de metilnaltrexona tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Poderão ocorrer tonturas, as quais são passíveis de afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes, observadas em todos os doentes expostos ao brometo de metilnaltrexona durante todas as fases dos estudos controlados com placebo, foram dor abdominal, náuseas, diarreia e flatulência. No geral, estas reações foram ligeiras ou moderadas.

#### Lista tabelada de reações adversas

Os efeitos indesejáveis são classificados como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

#### Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas

Frequentes: sintomas semelhantes a abstinência de opióides (tais como arrepios, tremores, rinorreia, ereção pilosa, rubores, palpitação, hiperidrose, vômitos, dor abdominal).

#### Doenças gastrointestinais

Desconhecido: perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4)

Frequentes: vômitos

Muito frequentes: dor abdominal, náuseas, diarreia, flatulência

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: reações no local da injeção (ex. sensação de picada, sensação de ardor, dor, eritema, edema)

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Um estudo realizado em voluntários saudáveis referiu a ocorrência de hipotensão ortostática associada a uma dose de 0,64 mg/kg, administrada sob a forma de bólus intravenoso.

Na eventualidade de ocorrer uma sobredosagem, os sinais e sintomas de hipotensão ortostática devem ser monitorizados e notificados a um médico. Deverá ser iniciado tratamento apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Laxantes, antagonistas dos recetores opióides periféricos, código ATC: A06AH01

#### Mecanismo de ação

O brometo de metilnaltrexona é um antagonista seletivo da ligação dos opióides ao recetor  $\mu$ . Os estudos *in vitro* têm demonstrado que o brometo de metilnaltrexona é um antagonista do recetor opióide  $\mu$  (constante de inibição  $[K_i] = 28 \text{ nM}$ ), com potência para os recetores opióides  $\kappa$  8 vezes menor ( $K_i = 230 \text{ nM}$ ) e cuja afinidade para os recetores opióides  $\delta$  é muito reduzida.

Na qualidade de amina quaternária, a capacidade do brometo de metilnaltrexona atravessar a barreira hemato-encefálica é limitada. O que permite ao brometo de metilnaltrexona atuar como antagonista dos recetores opióides  $\mu$  de ação periférica em tecidos como os do aparelho gastrointestinal, sem interferir com os efeitos analgésicos mediados pelos opióides sobre o sistema nervoso central.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com dor crónica não oncológica (dose de 12 mg)*

A eficácia e segurança de brometo de metilnaltrexona no tratamento de obstipação induzida por opióides em doentes com dor crónica não oncológica foram demonstradas num estudo aleatório, de dupla ocultação, controlado a placebo (Estudo 3356). Neste estudo, a média de idades dos doentes era de 49 anos (intervalo 23-83); 60% eram mulheres. A maioria dos doentes tinha um diagnóstico principal de dor nas costas.

O Estudo 3356 comparou regimes de tratamento de 4 semanas de brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia e brometo de metilnaltrexona 12 mg em dias alternados com placebo. O período de dupla ocultação de 4 semanas, foi seguido por um período aberto de 8 semanas, durante o qual brometo de metilnaltrexona foi usado conforme necessário, mas com uma frequência máxima de uma vez por dia. Um total de 460 doentes (brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia,  $n=150$ , brometo de metilnaltrexona 12 mg dia sim dia não,  $n=148$ , placebo,  $n=162$ ) foram tratados no período de dupla ocultação. Os doentes tinham uma história de dor crónica não oncológica e tomavam opióides em doses estáveis equivalentes a, pelo menos, 50 mg de morfina oral por dia. Os doentes tinham obstipação induzida por opióides ( $< 3$  defecações sem recurso a laxante, por semana, durante o período de triagem). Foi necessário que os doentes suspendessem toda a terapia anterior com laxantes.

O primeiro parâmetro coprimário foi a proporção de doentes que tiveram uma defecação sem recurso a laxantes (DSRL) dentro de 4 horas da administração da primeira dose e o segundo, a percentagem de injeções ativas resultando em defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas durante a fase de dupla ocultação. A defecação sem recurso a laxantes foi definida como um movimento intestinal que ocorreu sem uso de laxantes nas 24 horas anteriores.

A proporção de doentes com defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas da primeira dose foi de 34,2% no grupo combinado de brometo de metilnaltrexona versus 9,9% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A percentagem média de brometo de metilnaltrexona resultante em qualquer defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas foi de 28,9% e 30,2% respectivamente, para os grupos de dose de uma vez por dia e em dias alternados comparado com 9,4% e 9,3% respectivamente para o regime correspondente de placebo ( $p < 0,001$ ).

O parâmetro secundário chave de alteração média ajustada desde o início, para uma frequência semanal de defecação sem recurso a laxantes foi de 3,1 no grupo de tratamento de brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia, 2,1 no grupo de tratamento de brometo de metilnaltrexona 12 mg em dias alternados, e 1,5 no grupo de tratamento de placebo durante o período de dupla ocultação de 4 semanas. A diferença entre o brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia e o placebo de 1,6 defecações sem recurso a laxantes, por semana, tem significado estatístico ( $p < 0,001$ ) e clínico.

Outro parâmetro secundário avaliou a proporção de doentes com  $\geq 3$  defecações sem recurso a laxantes, por semana, durante a fase de dupla ocultação de 4 semanas. Isto foi conseguido em 59% de doentes no grupo que recebeu metilnaltrexona diariamente a 12 mg ( $p < 0,001$  vs. placebo), em 61%

daqueles que a receberam em dias alternados ( $p < 0,001$  vs. placebo), e em 38% de doentes tratados a placebo. Uma análise suplementar avaliou a percentagem de doentes que conseguiram  $\geq 3$  defecações completas sem recurso a laxantes por semana e um aumento de  $\geq 1$  defecação completa sem recurso a laxantes, por semana, em pelo menos 3 das 4 semanas de tratamento. Isto foi conseguido em 28,7% dos doentes no grupo que recebeu metilnaltrexona 12 mg diariamente ( $p < 0,001$  vs. placebo), em 14,9% daqueles que a receberam em dias alternados ( $p = 0,012$  vs. placebo), e em 6,2% de doentes tratados a placebo.

Não houve evidência de um efeito diferencial de género sobre a segurança ou eficácia. O efeito sobre a raça não pode ser analisado porque a população do estudo era predominantemente caucasiana (90 %). A dose média diária de opióides não variou significativamente dos valores de início tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona nem nos doentes tratados a placebo.

Não houve alterações clinicamente relevantes nos valores iniciais de índices de dor tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona como nos de placebo.

A utilização de brometo de metilnaltrexona para tratar obstipação induzida por opióides, além de 48 semanas, não foi avaliada em ensaios clínicos.

#### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos em fase avançada de doença*

A eficácia e segurança do brometo de metilnaltrexona no tratamento da obstipação induzida pelos opióides em doentes submetidos a cuidados paliativos foram demonstradas em dois estudos realizados sob dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo. Nestes estudos, a mediana da idade dos participantes foi de 68 anos (limites de 21-100); 51 % eram mulheres. Em ambos os estudos, os doentes apresentavam doenças terminais em estádios avançados e uma esperança de vida limitada, sendo que a maioria tinha um diagnóstico primário de cancro incurável; os outros diagnósticos primários incluíam DPOC/enfisema terminal, doença cardiovascular/insuficiência cardíaca, doença de Alzheimer/demência, VIH/SIDA ou outras doenças em estádios avançados. Antes do rastreio, os doentes sofriam de obstipação induzida pelos opióides definida como  $< 3$  movimentos intestinais na semana anterior ou ausência de peristaltismo intestinal  $> 2$  dias.

O Estudo 301 comparou, sob dupla ocultação, uma dose subcutânea única de brometo de metilnaltrexona 0,15 mg/kg, ou 0,3 mg/kg versus placebo. A dose administrada sob dupla ocultação foi seguida de um período de administração em regime aberto, com a duração de 4 semanas, em que o brometo de metilnaltrexona podia ser administrado, conforme necessário, numa frequência não superior a 1 dose num período de 24 horas. Durante os dois períodos do estudo, os doentes mantiveram o seu regime usual de laxantes. Foram tratados no período de dupla ocultação um total de 154 doentes (brometo de metilnaltrexona 0,15 mg/kg,  $n=47$ ; brometo de metilnaltrexona 0,3 mg/kg,  $n=55$ , placebo,  $n=52$ ). O parâmetro de avaliação final primário do estudo consistiu na percentagem de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes no período de 4 horas após a administração, sob dupla ocultação, da dose do medicamento em estudo. Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram uma taxa de defecação significativamente mais elevada no período de 4 horas após a administração da dose, sob dupla ocultação (62 % com 0,15 mg/kg e 58 % com 0,3 mg/kg), do que os doentes tratados com placebo (14 %);  $p < 0,0001$  para cada dose versus placebo.

O Estudo 302 comparou a administração, sob dupla ocultação, de doses subcutâneas de brometo de metilnaltrexona, em dias alternados durante 2 semanas versus placebo. Durante a primeira semana (dias 1, 3, 5, 7), os doentes receberam 0,15 mg/kg de brometo de metilnaltrexona ou placebo. Na segunda semana, a dose atribuída a um doente poderia ser aumentada para 0,30 mg/kg se o doente tivesse defecado 2 ou menos vezes sem recurso a laxantes até ao dia 8. Em qualquer momento, a dose prevista para um doente poderia ser reduzida baseada na tolerabilidade. Analisaram-se os dados obtidos em 133 doentes (62 brometo de metilnaltrexona, 71 placebo). Consideraram-se 2 parâmetros de avaliação final primários: proporção de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes, no período de 4 horas após a primeira dose do medicamento do estudo, e proporção de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes, no período de 4 horas após receberem, pelo menos, 2 das primeiras 4 doses do medicamento. Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram uma taxa

de defecação mais elevada no período de 4 horas após a primeira dose (48 %) do que os doentes tratados com placebo (16 %);  $p < 0,0001$ . Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram também taxas de defecação significativamente mais elevadas no período de 4 horas após, pelo menos, 2 das primeiras 4 doses (52 %) do que os doentes tratados com placebo (9 %);  $p < 0,0001$ . A consistência das fezes não melhorou significativamente em doentes que apresentavam fezes moles no início do estudo.

Em ambos os estudos, não se observou qualquer evidência sugestiva de existência de efeitos diferenciais da idade ou do género sobre a segurança ou eficácia. O efeito na raça não pôde ser analisado porque a população em estudo era predominantemente caucasiana (88 %).

A durabilidade da resposta foi demonstrada no Estudo 302, no qual a taxa de resposta de defecação foi consistente, desde a dose 1 até à dose 7, durante todo o período das 2 semanas, sob dupla ocultação.

A eficácia e segurança do brometo de metilnaltrexona foram também demonstradas num tratamento, em regime aberto, administrado do Dia 2 até à Semana 4 no Estudo 301, e em dois estudos de extensão abertos (301EXT e 302EXT) nos quais o brometo de metilnaltrexona foi administrado, conforme necessário, durante um período máximo de 4 meses (apenas 8 doentes chegaram a este ponto). Um total de 136, 21 e 82 doentes recebeu, pelo menos, uma dose, em regime aberto, nos estudos 301, 301EXT e 302EXT, respetivamente. Relistor foi administrado cada 3,2 dias (mediana do intervalo de dosagem, num intervalo de 1-39 dias).

A taxa de resposta de defecação manteve-se durante todo o estudo de extensão nos doentes que prosseguiram o tratamento.

Nestes estudos, não foi observada qualquer relação significativa entre a dose inicial de opióides e a resposta de defecação nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona. Adicionalmente, a mediana da dose diária de opióides não variou significativamente em relação ao valor basal tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona como nos doentes tratados com placebo. Não se registaram alterações clinicamente relevantes nos valores da dor em relação aos valores basais nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona ou com placebo.

### Efeito na repolarização cardíaca

Num estudo sobre ECG, realizado sob dupla ocultação, aleatorizado, de grupos paralelos, de doses únicas de brometo de metilnaltrexona, administradas por via subcutânea (0,15; 0,30 e 0,50 mg/kg), a 207 voluntários saudáveis, não se detetou qualquer sinal de prolongamento do intervalo QT/QTc ou qualquer evidência de um efeito sobre os parâmetros ECG secundários ou morfologia da onda em comparação com o placebo e com um controlo positivo (400 mg de moxifloxacina, administrados por via oral).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O brometo de metilnaltrexona é absorvido rapidamente, com picos de concentração ( $C_{max}$ ) atingidos cerca de 0,5 horas após administração subcutânea. A  $C_{max}$  e a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam em função do aumento da dose de 0,15 mg/kg para 0,5 mg/kg de forma proporcional à dose. A biodisponibilidade absoluta de uma dose subcutânea de 0,30 mg/kg versus uma dose intravenosa de 0,30 mg/kg é de 82 %.

### Distribuição

A distribuição tecidual do brometo de metilnaltrexona é moderada. O volume de distribuição em estado de equilíbrio ( $V_{ss}$ ) é de aproximadamente 1,1 l/kg. A ligação do brometo de metilnaltrexona às

proteínas plasmáticas humanas é mínima (11,0 % a 15,3 %) conforme determinado por diálise de equilíbrio.

### Biotransformação

O brometo de metilnaltrexona é moderadamente metabolizado no ser humano com base na quantidade de metabolitos de brometo de metilnaltrexona recuperados nas excreções. A conversão nos isómeros metil-6-naltrexol e no sulfato de metilnaltrexona parece ser a via primária do metabolismo. Cada um dos isómeros metil-6-naltrexol apresenta uma menor atividade relativamente ao composto original, e uma baixa exposição plasmática de aproximadamente 8 % dos produtos relacionados com o fármaco. O sulfato de metilnaltrexona é um metabolito inativo e apresenta-se no plasma a um nível aproximado de 25 % dos produtos relacionados com o fármaco. A N-desmetilação do brometo de metilnaltrexona para produzir naltrexona não é significativa, correspondendo a 0,06 % da dose administrada.

### Eliminação

O brometo de metilnaltrexona é eliminado principalmente sob forma de substância ativa inalterada. Cerca de metade da dose é excretada na urina e, em menor grau, pelas fezes. A semivida de eliminação terminal ( $t_{1/2}$ ) é de aproximadamente 8 horas.

### Populações especiais

#### *Compromisso hepático*

O efeito do compromisso hepático ligeiro a moderado na exposição sistémica ao brometo de metilnaltrexona foi estudado em 8 indivíduos, respetivamente, com Child-Pugh Classe A e B, comparativamente com indivíduos saudáveis. Os resultados não revelaram um efeito significativo do compromisso hepático sobre a AUC ou a  $C_{max}$  de brometo de metilnaltrexona. Não foi estudado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do brometo de metilnaltrexona.

#### *Compromisso renal*

Num estudo realizado em voluntários com vários graus de compromisso renal, que receberam uma dose única de 0,30 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, verificou-se que o compromisso renal exercia um efeito marcado sobre a excreção renal de brometo de metilnaltrexona. A depuração renal de brometo de metilnaltrexona diminuiu com o aumento da gravidade do compromisso renal. O compromisso renal grave reduziu em 8 a 9 vezes a depuração renal do brometo de metilnaltrexona; contudo, este facto traduziu-se por um aumento à exposição total ao brometo de metilnaltrexona (AUC) de apenas 2 vezes. Não se observou uma alteração significativa da  $C_{max}$ . Não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal terminal requerendo diálise.

#### *População pediátrica*

Não foram realizados estudos na população pediátrica (ver secção 4.2 ).

#### *População idosa*

Num estudo em que se procedeu à comparação dos perfis farmacocinéticos de doses únicas e doses múltiplas de brometo de metilnaltrexona, administrado por via intravenosa numa dose de 24 mg, entre indivíduos jovens saudáveis (18 a 45 anos de idade n=10) e idosos (idade igual ou superior a 65 anos n=10), foi demonstrado que o efeito da idade sobre a exposição ao brometo de metilnaltrexona é ligeiro. A média da  $C_{max}$  em estado de equilíbrio e a AUC nos indivíduos idosos foi de 545 ng/ml e 412 ng·h/ml, cerca de 8,1 % e 20 % superiores, respetivamente às registadas nos indivíduos jovens. Não se recomenda, portanto, efetuar ajustes posológicos com base na idade.

#### *Género*

Não se observaram diferenças significativas entre os géneros.

#### *Peso corporal*

Uma análise integrada dos dados de farmacocinética obtidos em indivíduos saudáveis indicou que a exposição ao brometo de metilnaltrexona mg/kg, ajustada à dose, aumentou em função do aumento do peso corporal. A exposição média a 0,15 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, num limite ponderal de peso de 38 a 114 kg, foi de 179 (intervalo = 139-240) ng•h/ml. Esta exposição relativamente à dose de 0,15 mg/kg pode ser atingida ajustando a dose dentro de limites ponderais e utilizando uma dose de 8 mg para um peso corporal entre 38 kg e menos de 62 kg, e uma dose de 12 mg para um peso corporal de 62 kg a 114 kg, resultando numa exposição média de 187 (intervalo = 148-220) ng•h/ml. Adicionalmente, a análise revelou que a dose de 8 mg para um peso corporal de 38 a menos de 62 kg e a dose de 12 mg para um peso corporal de 62 a 114 kg correspondem a doses médias de 0,16 (intervalo = 0,21-0,13) mg/kg e 0,16 (intervalo = 0,19-0,11) mg/kg, respetivamente, com base na distribuição ponderal do peso dos doentes que participaram nos estudos 301 e 302.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos revelam não existir riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Observaram-se efeitos cardíacos nalguns estudos não clínicos realizados em cães (prolongamento do potencial de ação das fibras de Purkinje ou prolongamento do intervalo QTc). O mecanismo deste efeito é desconhecido; contudo, o canal do ião potássio cardíaco humano (hERG) não parece estar envolvido.

A administração de injeções subcutâneas de Relistor em doses de 150 mg/kg/dia reduziu a fertilidade nos ratos. Doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] associada a uma dose subcutânea de 0,3 mg/kg em seres humanos) não afetaram a fertilidade ou a capacidade reprodutora geral.

Não houve evidência de teratogenicidade no rato ou coelho. No rato, a administração de injeções subcutâneas do Relistor em doses de 150/100 mg/kg/dia resultou numa redução do peso corporal das crias; doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] associada a uma dose subcutânea de 0,3 mg/kg em seres humanos) não exerceram qualquer efeito no trabalho de parto, parto ou sobrevivência e crescimento das crias.

O brometo de metilnaltrexona é excretado pelo leite em ratos fêmea lactantes.

Foram realizados estudos em cães e ratos jovens. Após injeção intravenosa de brometo de metilnaltrexona, verificou-se que os ratos jovens eram mais sensíveis, que os ratos adultos, à toxicidade relacionada com a metilnaltrexona. Em ratos jovens, após administração de brometo de metilnaltrexona por via intravenosa, durante 13 semanas, ocorreram sinais clínicos adversos (incidência de convulsões e respiração difícil) em doses ( $\geq 3$  mg/kg/dia) e exposições (5,4 vezes a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg) inferiores às que causaram toxicidade semelhante em ratos adultos (20 mg/kg/dia). Não ocorreram efeitos adversos em ratos jovens, numa dose de 1 mg/kg/dia, ou em ratos adultos, numa dose de 5 mg/kg/dia (1,6 vezes e 7,8 vezes, respetivamente, a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg).

Após injeção intravenosa de brometo de metilnaltrexona durante 13 semanas, foi observada toxicidade relacionada com a metilnaltrexona semelhante em cães jovens e adultos. Em cães jovens e adultos após administração de 20 mg/kg/dia de brometo de metilnaltrexona, foram observados sinais clínicos indicativos de toxicidade no SNC e prolongamento do intervalo QTc. Não ocorreram efeitos adversos em ratos jovens, numa dose de 1 mg/kg/dia, ou em ratos adultos, numa dose de 5 mg/kg/dia (44 vezes e 7,8 vezes, respetivamente, a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Edetato de cálcio e sódio  
Cloridrato de glicina  
Água para preparações injetáveis  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

18 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada seringa pré-cheia contém 0,4 ml de solução injetável.

Seringa pré-cheia de vidro transparente tipo I, com agulha em aço inoxidável, êmbolo de plástico e tampa de agulha rígida em polipropileno.

Embalagens de 4, 7, 8 e 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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



**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 02 Julho 2008

Data da última renovação: 27 Maio 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Relistor 12 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.

Um ml da solução contém 20 mg de brometo de metilnaltrexona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a amarelo-pálida, essencialmente livre de partículas visíveis.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Relistor é indicado para o tratamento de obstipação induzida por opióides quando a resposta à terapia com laxantes não foi suficiente em doentes adultos, com idades iguais ou superiores a 18 anos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com dor crónica (exceto em doentes de cuidados paliativos com doença avançada)*

A dose de brometo de metilnaltrexona recomendada é de 12 mg (0,6 ml de solução) subcutaneamente, conforme necessário, dado em pelo menos 4 doses semanalmente, até uma vez por dia (7 doses semanalmente).

Nestes doentes, o tratamento usual de laxantes deve ser suspenso quando se inicia o tratamento com Relistor (ver secção 5.1)

*Obstipação induzida por opióides em doentes adultos em fase avançada de doença (doentes em cuidados paliativos)*

A dose de brometo de metilnaltrexona recomendada é de 8 mg (0,4 ml de solução) (para doentes com um peso corporal entre 38-61 kg) ou 12 mg (0,6 ml de solução) (para doentes com um peso corporal entre 62-114 kg).

O esquema de administração usual é de uma dose única em dias alternados. As doses poderão ser administradas em intervalos maiores, conforme necessidade clínica.

Os doentes poderão receber duas doses consecutivas com um intervalo de 24 horas, apenas nos casos em que não tenha havido resposta (motilidade intestinal) à dose administrada no dia anterior.

Os doentes com peso inferior a 38 kg ou superior a 114 kg devem ser tratados com Relistor frascos para injetáveis pois a dose recomendada em mg/kg não é administrada com precisão utilizando a seringa pré-cheia.

Em doentes em cuidados paliativos, Relistor é adicionado ao tratamento usual com laxantes (ver secção 5.1)

### Populações especiais

#### *População idosa*

Não se recomendam ajustes posológicos com base na idade (ver secção 5.2).

#### *Doentes com compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.), a dose de brometo de metilnaltrexona deve ser reduzida de 12 mg para 8 mg (0,4 ml de solução) em doentes com peso entre 62 e 114 kg. Doentes com compromisso renal grave cujo peso esteja fora do intervalo 62 a 114 kg (ver secção 5.2) necessitam de reduzir a sua dose em mg/kg em cerca de 50%. Estes doentes devem utilizar os frascos para injetáveis de Relistor e não a seringa pré-cheia. Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso renal terminal submetidos a diálise, sendo que brometo de metilnaltrexona não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *Doentes com compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 5.2).

Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C), sendo que brometo de metilnaltrexona não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *População pediátrica*

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de brometo de metilnaltrexona em crianças com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Relistor deverá ser administrado por injeção subcutânea.

Recomenda-se proceder à rotatividade dos locais da injeção. Não injetar em áreas em que a pele se apresente fragilizada, com equimoses, ruborizada ou dura. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias.

As três áreas do corpo recomendadas para a injeção de Relistor são as coxas, o abdómen e parte superior dos braços.

Relistor pode ser administrado independentemente do consumo de alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização de brometo de metilnaltrexona é contraindicada em doentes com obstrução gastrointestinal mecânica confirmada ou suspeita, doentes de elevado risco para obstrução recorrente ou em doentes com abdómen agudo cirúrgico, devido ao potencial para perfuração gastrointestinal.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Gravidade e deterioração dos sintomas

Aconselhe os doentes a notificar imediatamente sintomas graves, persistentes e/ou o agravamento dos mesmos.

No caso de ocorrer diarreia grave ou persistente durante o tratamento, os doentes devem ser aconselhados a não prosseguirem a terapêutica com brometo de metilnaltrexona e a consultar o seu médico assistente.

#### Obstipação não relacionada com o uso de opióides

A atividade do brometo de metilnaltrexona foi estudada em doentes com obstipação induzida por opióides. Consequentemente, não deve utilizar-se Relistor no tratamento de doentes com obstipação não relacionada com a utilização de opióides.

#### Início rápido de motilidade intestinal

Os dados obtidos em ensaios clínicos sugerem que o tratamento com brometo de metilnaltrexona pode induzir um rápido início (numa média de 30 a 60 minutos) da motilidade intestinal.

#### Duração do tratamento

##### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com doença avançada*

O tratamento com brometo de metilnaltrexona não foi estudado em doentes adultos com doença avançada em ensaios clínicos por períodos superiores a 4 meses e portanto, só deve ser usado por um período limitado (ver secção 5.1)

#### Compromisso hepático ou renal

Brometo de metilnaltrexona não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave ou com compromisso renal terminal requerendo diálise (ver secção 4.2).

#### Doenças gastrointestinais (GI) e perfuração GI

O brometo de metilnaltrexona deve ser estudado com precaução em doentes com lesões conhecidas ou suspeitas do trato GI

A utilização de brometo de metilnaltrexona em doentes com colostomia, cateter peritoneal, doença diverticular ativa ou oclusão fecal não foi estudada. Assim, Relistor deve ser administrado com precaução nestes doentes.

No período após a comercialização, foram notificados casos de perfuração gastrointestinal (GI) após a utilização de brometo de metilnaltrexona em situações clínicas que pudessem estar associadas a uma redução difusa ou localizada da integridade estrutural da parede do trato gastrointestinal (p. ex., úlcera péptica, pseudo obstrução (síndrome de Ogilvie), síndrome diverticular, malignidades infiltrantes do trato gastrointestinal ou metástases peritoneais). Deve ter-se em conta o perfil geral de risco/benefício aquando da utilização de brometo de metilnaltrexona em doentes nestas situações clínicas ou noutras situações que possam resultar em dano na integridade da parede do trato gastrointestinal (p.ex., doença de Crohn). Os doentes deverão ser monitorizados relativamente à dor abdominal persistente, grave ou a agravar-se: o brometo de metilnaltrexona deve ser descontinuado, caso este sintoma ocorra.

#### Abstinência de opióides

Ocorreram sintomas consistentes com a abstinência de opióides, incluindo hiperhidrose, arrepios, vômitos, dor abdominal, palpitações e rubor, em doentes tratados com brometo de metilnaltrexona. Doentes com interrupção da barreira hemato-encefálica podem estar em risco acrescido para a abstinência de opióides e/ou analgesia reduzida. Este facto deve ser tido em conta quando se prescreve brometo de metilnaltrexona a estes doentes.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., é essencialmente isento de sódio.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O brometo de metilnaltrexona não afeta a farmacocinética de medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP). O brometo de metilnaltrexona é metabolizado minimamente pelas isoenzimas do CYP. Os estudos do metabolismo *in vitro* sugerem que o brometo de metilnaltrexona não inibe a atividade do CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4, embora seja um fraco inibidor do metabolismo de um substrato modelo do CYP2D6. Num estudo clínico de interação medicamentosa realizado em indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino, uma dose de 0,3 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, por via subcutânea, não afetou significativamente o metabolismo do dextrometorfano, um substrato do CYP2D6.

O potencial de interação fármaco-fármaco, relacionado com o transportador catião orgânico (OCT), entre o brometo de metilnaltrexona e um inibidor OCT foi estudado em 18 indivíduos saudáveis comparando os perfis farmacocinéticos de doses únicas de brometo de metilnaltrexona antes e depois da administração de doses múltiplas de 400 mg de cimetidina. Verificou-se redução da depuração renal do brometo de metilnaltrexona após a administração de doses múltiplas de cimetidina (de 31 l/h para 18 l/h). No entanto, isto resultou numa pequena redução da depuração total (de 107 l/h para 95 l/h). Consequentemente, não se registaram alterações significativas da AUC do brometo de metilnaltrexona, para além da  $C_{max}$ , antes e depois da administração de doses múltiplas de cimetidina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de brometo de metilnaltrexona em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Brometo de metilnaltrexona não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se claramente necessário.

##### Amamentação

Desconhece-se se o brometo de metilnaltrexona é excretado no leite materno humano. Os estudos em animais demonstraram que o brometo de metilnaltrexona é excretado no leite materno. A decisão de continuar/suspender o aleitamento ou continuar/suspender a terapêutica com brometo de metilnaltrexona deverá ser tomada ponderando o benefício do aleitamento para a criança e o benefício da terapêutica com brometo de metilnaltrexona para a mulher.

##### Fertilidade

As injeções subcutâneas de Relistor a 150 mg/kg/dia diminuíram a fertilidade em ratos. Doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] em seres humanos em dose subcutânea de 0,3 mg/kg) não afetaram a fertilidade nem o desempenho geral da reprodução.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O brometo de metilnaltrexona tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Poderão ocorrer tonturas, as quais são passíveis de afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### **Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas mais frequentes, observadas em todos os doentes expostos ao brometo de metilnaltrexona durante todas as fases dos estudos controlados com placebo, foram dor abdominal, náuseas, diarreia e flatulência. No geral, estas reações foram ligeiras ou moderadas.

### Lista tabelada de reações adversas

Os efeitos indesejáveis são classificados como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

### Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas

Frequentes: sintomas semelhantes a abstinência de opióides (tais como arrepios, tremores, rinorreia, erexão pilosa, rubores, palpitação, hiperidrose, vômitos, dor abdominal).

### Doenças gastrointestinais

Desconhecido: perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4)

Frequentes: vômitos

Muito frequentes: dor abdominal, náuseas, diarreia, flatulência

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: reações no local da injeção (ex. sensação de picada, sensação de ardor, dor, eritema, edema)

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Um estudo realizado em voluntários saudáveis referiu a ocorrência de hipotensão ortostática associada a uma dose de 0,64 mg/kg, administrada sob a forma de bólus intravenoso.

Na eventualidade de ocorrer uma sobredosagem, os sinais e sintomas de hipotensão ortostática devem ser monitorizados e notificados a um médico. Deverá ser iniciado tratamento apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Laxantes, antagonistas dos recetores opióides periféricos, código ATC: A06AH01

### Mecanismo de ação

O brometo de metilnaltrexona é um antagonista seletivo da ligação dos opióides ao recetor  $\mu$ . Os estudos *in vitro* têm demonstrado que o brometo de metilnaltrexona é um antagonista do recetor opióide  $\mu$  (constante de inibição  $[K_i] = 28$  nM), com potência para os recetores opióides kappa 8 vezes menor ( $K_i = 230$  nM) e cuja afinidade para os recetores opióides delta é muito reduzida.

Na qualidade de amina quaternária, a capacidade do brometo de metilnaltrexona atravessar a barreira hemato-encefálica é limitada. O que permite ao brometo de metilnaltrexona atuar como antagonista dos recetores opióides miu de ação periférica em tecidos como os do aparelho gastrointestinal, sem interferir com os efeitos analgésicos mediados pelos opióides sobre o sistema nervoso central.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos com dor crónica não oncológica*

A eficácia e segurança de brometo de metilnaltrexona no tratamento de obstipação induzida por opióides em doentes com dor crónica não oncológica foram demonstradas num estudo aleatório, de dupla ocultação, controlado a placebo (Estudo 3356). Neste estudo, a média de idades dos doentes era de 49 anos (intervalo 23-83); 60% eram mulheres. A maioria dos doentes tinha um diagnóstico principal de dor nas costas.

O Estudo 3356 comparou regimes de tratamento de 4 semanas de brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia e brometo de metilnaltrexona 12 mg em dias alternados com placebo. O período de dupla ocultação de 4 semanas, foi seguido por um período aberto de 8 semanas, durante o qual brometo de metilnaltrexona foi usado conforme necessário, mas com uma frequência máxima de uma vez por dia. Um total de 460 doentes (brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia, n=150, brometo de metilnaltrexona 12 mg dia sim dia não, n=148, placebo, n=162) foram tratados no período de dupla ocultação. Os doentes tinham uma história de dor crónica não oncológica e tomavam opióides em doses estáveis equivalentes a, pelo menos, 50 mg de morfina oral por dia. Os doentes tinham obstipação induzida por opióides (< 3 defecações sem recurso a laxante, por semana, durante o período de triagem). Foi necessário que os doentes suspendessem toda a terapia anterior com laxantes.

O primeiro parâmetro coprimário foi a proporção de doentes que tiveram uma defecação sem recurso a laxantes (DSRL) dentro de 4 horas da administração da primeira dose e o segundo, a percentagem de injeções ativas resultando em defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas durante a fase de dupla ocultação. A defecação sem recurso a laxantes foi definida como um movimento intestinal que ocorreu sem uso de laxantes nas 24 horas anteriores.

A proporção de doentes com defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas da primeira dose foi de 34,2% no grupo combinado de brometo de metilnaltrexona versus 9,9% no grupo placebo (p<0.001). A percentagem média de brometo de metilnaltrexona resultante em qualquer defecação sem recurso a laxantes dentro de 4 horas foi de 28,9% e 30,2% respectivamente, para os grupos de dose de uma vez por dia e em dias alternados comparado com 9,4% e 9,3% respetivamente para o regime correspondente de placebo (p < 0,001).

O parâmetro secundário chave de alteração média ajustada desde o início, para uma frequência semanal de defecação sem recurso a laxantes foi de 3,1 no grupo de tratamento de brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia, 2,1 no grupo de tratamento de brometo de metilnaltrexona 12 mg em dias alternados, e 1,5 no grupo de tratamento de placebo durante o período de dupla ocultação de 4 semanas. A diferença entre o brometo de metilnaltrexona 12 mg uma vez por dia e o placebo de 1,6 defecações sem recurso a laxantes, por semana, tem significado estatístico (p < 0,001) e clínico.

Outro parâmetro secundário avaliou a proporção de doentes com  $\geq 3$  defecações sem recurso a laxantes, por semana, durante a fase de dupla ocultação de 4 semanas. Isto foi conseguido em 59% de doentes no grupo que recebeu metilnaltrexona diariamente a 12 mg (p<0,001 vs. placebo), em 61% daqueles que a receberam em dias alternados (p<0,001 vs. placebo), e em 38% de doentes tratados a placebo. Uma análise suplementar avaliou a percentagem de doentes que conseguiram  $\geq 3$  defecações completas sem recurso a laxantes por semana e um aumento de  $\geq 1$  defecação completa sem recurso a laxantes, por semana, em pelo menos 3 das 4 semanas de tratamento. Isto foi conseguido em 28,7% dos doentes no grupo que recebeu metilnaltrexona 12 mg diariamente (p<0,001 vs. placebo), em

14,9% daqueles que a receberam em dias alternados ( $p=0,012$  vs. placebo), e em 6,2% de doentes tratados a placebo.

Não houve evidência de um efeito diferencial de género sobre a segurança ou eficácia. O efeito sobre a raça não pode ser analisado porque a população do estudo era predominantemente caucasiana (90 %). A dose média diária de opióides não variou significativamente dos valores de início tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona nem nos doentes tratados a placebo.

Não houve alterações clinicamente relevantes nos valores iniciais de índices de dor tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona como nos de placebo.

A utilização de brometo de metilnaltrexona para tratar obstipação induzida por opióides, além de 48 semanas, não foi avaliada em ensaios clínicos.

#### *Obstipação induzida por opióides em doentes adultos em fase avançada de doença*

A eficácia e segurança do brometo de metilnaltrexona no tratamento da obstipação induzida pelos opióides em doentes submetidos a cuidados paliativos foram demonstradas em dois estudos realizados sob dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo. Nestes estudos, a mediana da idade dos participantes foi de 68 anos (limites de 21-100); 51 % eram mulheres. Em ambos os estudos, os doentes apresentavam doenças terminais em estádios avançados e uma esperança de vida limitada, sendo que a maioria tinha um diagnóstico primário de cancro incurável; os outros diagnósticos primários incluíam DPOC/enfisema terminal, doença cardiovascular/insuficiência cardíaca, doença de Alzheimer/demência, VIH/SIDA ou outras doenças em estádios avançados. Antes do rastreio, os doentes sofriam de obstipação induzida pelos opióides definida como  $<3$  movimentos intestinais na semana anterior ou ausência de peristaltismo intestinal  $>2$  dias.

O Estudo 301 comparou, sob dupla ocultação, uma dose subcutânea única de brometo de metilnaltrexona 0,15 mg/kg, ou 0,3 mg/kg versus placebo. A dose administrada sob dupla ocultação foi seguida de um período de administração em regime aberto, com a duração de 4 semanas, em que o brometo de metilnaltrexona podia ser administrado, conforme necessário, numa frequência não superior a 1 dose num período de 24 horas. Durante os dois períodos do estudo, os doentes mantiveram o seu regime usual de laxantes. Foram tratados no período de dupla ocultação um total de 154 doentes (brometo de metilnaltrexona 0,15 mg/kg,  $n=47$ ; brometo de metilnaltrexona 0,3 mg/kg,  $n=55$ , placebo,  $n=52$ ). O parâmetro de avaliação final primário do estudo consistiu na percentagem de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes no período de 4 horas após a administração, sob dupla ocultação, da dose do medicamento em estudo. Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram uma taxa de defecação significativamente mais elevada no período de 4 horas após a administração da dose, sob dupla ocultação (62 % com 0,15 mg/kg e 58 % com 0,3 mg/kg), do que os doentes tratados com placebo (14 %);  $p<0,0001$  para cada dose versus placebo.

O Estudo 302 comparou a administração, sob dupla ocultação, de doses subcutâneas de brometo de metilnaltrexona, em dias alternados durante 2 semanas versus placebo. Durante a primeira semana (dias 1, 3, 5, 7), os doentes receberam 0,15 mg/kg de brometo de metilnaltrexona ou placebo. Na segunda semana, a dose atribuída a um doente poderia ser aumentada para 0,30 mg/kg se o doente tivesse defecado 2 ou menos vezes sem recurso a laxantes até ao dia 8. Em qualquer momento, a dose prevista para um doente poderia ser reduzida baseada na tolerabilidade. Analisaram-se os dados obtidos em 133 doentes (62 brometo de metilnaltrexona, 71 placebo). Consideraram-se 2 parâmetros de avaliação final primários: proporção de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes, no período de 4 horas após a primeira dose do medicamento do estudo, e proporção de doentes capazes de defecar sem recurso a laxantes, no período de 4 horas após receberem, pelo menos, 2 das primeiras 4 doses do medicamento. Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram uma taxa de defecação mais elevada no período de 4 horas após a primeira dose (48 %) do que os doentes tratados com placebo (16 %);  $p<0,0001$ . Os doentes tratados com brometo de metilnaltrexona apresentaram também taxas de defecação significativamente mais elevadas no período de 4 horas após, pelo menos, 2 das primeiras 4 doses (52 %) do que os doentes tratados com placebo (9 %);



$p < 0,0001$ . A consistência das fezes não melhorou significativamente em doentes que apresentavam fezes moles no início do estudo.

Em ambos os estudos, não se observou qualquer evidência sugestiva de existência de efeitos diferenciais da idade ou do género sobre a segurança ou eficácia. O efeito na raça não pôde ser analisado porque a população em estudo era predominantemente caucasiana (88 %).

A durabilidade da resposta foi demonstrada no Estudo 302, no qual a taxa de resposta de defecação foi consistente, desde a dose 1 até à dose 7, durante todo o período das 2 semanas, sob dupla ocultação.

A eficácia e segurança do brometo de metilnaltrexona foram também demonstradas num tratamento, em regime aberto, administrado do Dia 2 até à Semana 4 no Estudo 301, e em dois estudos de extensão abertos (301EXT e 302EXT) nos quais o brometo de metilnaltrexona foi administrado, conforme necessário, durante um período máximo de 4 meses (apenas 8 doentes chegaram a este ponto). Um total de 136, 21 e 82 doentes recebeu, pelo menos, uma dose, em regime aberto, nos estudos 301, 301EXT e 302EXT, respetivamente. Relistor foi administrado cada 3,2 dias (mediana do intervalo de dosagem, num intervalo de 1-39 dias).

A taxa de resposta de defecação manteve-se durante todo o estudo de extensão nos doentes que prosseguiram o tratamento.

Nestes estudos, não foi observada qualquer relação significativa entre a dose inicial de opióides e a resposta de defecação nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona. Adicionalmente, a mediana da dose diária de opióides não variou significativamente em relação ao valor basal tanto nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona como nos doentes tratados com placebo. Não se registaram alterações clinicamente relevantes nos valores da dor em relação aos valores basais nos doentes tratados com brometo de metilnaltrexona ou com placebo.

#### Efeito na repolarização cardíaca

Num estudo sobre ECG, realizado sob dupla ocultação, aleatorizado, de grupos paralelos, de doses únicas de brometo de metilnaltrexona, administradas por via subcutânea (0,15; 0,30 e 0,50 mg/kg), a 207 voluntários saudáveis, não se detetou qualquer sinal de prolongamento do intervalo QT/QTc ou qualquer evidência de um efeito sobre os parâmetros ECG secundários ou morfologia da onda em comparação com o placebo e com um controlo positivo (400 mg de moxifloxacina, administrados por via oral).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O brometo de metilnaltrexona é absorvido rapidamente, com picos de concentração ( $C_{max}$ ) atingidos cerca de 0,5 horas após administração subcutânea. A  $C_{max}$  e a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam em função do aumento da dose de 0,15 mg/kg para 0,5 mg/kg de forma proporcional à dose. A biodisponibilidade absoluta de uma dose subcutânea de 0,30 mg/kg versus uma dose intravenosa de 0,30 mg/kg é de 82 %.

### Distribuição

A distribuição tecidual do brometo de metilnaltrexona é moderada. O volume de distribuição em estado de equilíbrio ( $V_{ss}$ ) é de aproximadamente 1,1 l/kg. A ligação do brometo de metilnaltrexona às proteínas plasmáticas humanas é mínima (11,0 % a 15,3 %) conforme determinado por diálise de equilíbrio.

### Biotransformação

O brometo de metilnaltrexona é moderadamente metabolizado no ser humano com base na quantidade de metabolitos de brometo de metilnaltrexona recuperados nas excreções. A conversão nos isómeros metil-6-naltrexol e no sulfato de metilnaltrexona parece ser a via primária do metabolismo. Cada um dos isómeros metil-6-naltrexol apresenta uma menor atividade relativamente ao composto original, e uma baixa exposição plasmática de aproximadamente 8 % dos produtos relacionados com o fármaco. O sulfato de metilnaltrexona é um metabolito inativo e apresenta-se no plasma a um nível aproximado de 25 % dos produtos relacionados com o fármaco. A N-desmetilação do brometo de metilnaltrexona para produzir naltrexona não é significativa, correspondendo a 0,06 % da dose administrada.

### Eliminação

O brometo de metilnaltrexona é eliminado principalmente sob forma de substância ativa inalterada. Cerca de metade da dose é excretada na urina e, em menor grau, pelas fezes. A semivida de eliminação terminal ( $t_{1/2}$ ) é de aproximadamente 8 horas.

### Populações especiais

#### *Compromisso hepático*

O efeito do compromisso hepático ligeiro a moderado na exposição sistémica ao brometo de metilnaltrexona foi estudado em 8 indivíduos, respetivamente, com Child-Pugh Classe A e B, comparativamente com indivíduos saudáveis. Os resultados não revelaram um efeito significativo do compromisso hepático sobre a AUC ou a  $C_{max}$  de brometo de metilnaltrexona. Não foi estudado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do brometo de metilnaltrexona.

#### *Compromisso renal*

Num estudo realizado em voluntários com vários graus de compromisso renal, que receberam uma dose única de 0,30 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, verificou-se que o compromisso renal exercia um efeito marcado sobre a excreção renal de brometo de metilnaltrexona. A depuração renal de brometo de metilnaltrexona diminuiu com o aumento da gravidade do compromisso renal. O compromisso renal grave reduziu em 8 a 9 vezes a depuração renal do brometo de metilnaltrexona; contudo, este facto traduziu-se por um aumento à exposição total ao brometo de metilnaltrexona (AUC) de apenas 2 vezes. Não se observou uma alteração significativa da  $C_{max}$ . Não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal terminal requerendo diálise.

#### *População pediátrica*

Não foram realizados estudos na população pediátrica (ver secção 4.2 ).

#### *População idosa*

Num estudo em que se procedeu à comparação dos perfis farmacocinéticos de doses únicas e doses múltiplas de brometo de metilnaltrexona, administrado por via intravenosa numa dose de 24 mg, entre indivíduos jovens saudáveis (18 a 45 anos de idade  $n=10$ ) e idosos (idade igual ou superior a 65 anos  $n=10$ ), foi demonstrado que o efeito da idade sobre a exposição ao brometo de metilnaltrexona é ligeiro. A média da  $C_{max}$  em estado de equilíbrio e a AUC nos indivíduos idosos foi de 545 ng/ml e 412 ng·h/ml, cerca de 8,1 % e 20 % superiores, respetivamente às registadas nos indivíduos jovens. Não se recomenda, portanto, efetuar ajustes posológicos com base na idade.

#### *Género*

Não se observaram diferenças significativas entre os géneros.

#### *Peso corporal*

Uma análise integrada dos dados de farmacocinética obtidos em indivíduos saudáveis indicou que a exposição ao brometo de metilnaltrexona mg/kg, ajustada à dose, aumentou em função do aumento do peso corporal. A exposição média a 0,15 mg/kg de brometo de metilnaltrexona, num limite ponderal de peso de 38 a 114 kg, foi de 179 (intervalo = 139-240) ng·h/ml. Esta exposição relativamente à dose de 0,15 mg/kg pode ser atingida ajustando a dose dentro de limites ponderais e utilizando uma dose de 8 mg para um peso corporal entre 38 kg e menos de 62 kg, e uma dose de 12 mg para um peso

corporal de 62 kg a 114 kg, resultando numa exposição média de 187 (intervalo =148-220) ng•h/ml. Adicionalmente, a análise revelou que a dose de 8 mg para um peso corporal de 38 a menos de 62 kg e a dose de 12 mg para um peso corporal de 62 a 114 kg correspondem a doses médias de 0,16 (intervalo = 0,21-0,13) mg/kg e 0,16 (intervalo = 0,19-0,11) mg/kg, respetivamente, com base na distribuição ponderal do peso dos doentes que participaram nos estudos 301 e 302.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos revelam não existir riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Observaram-se efeitos cardíacos nalguns estudos não clínicos realizados em cães (prolongamento do potencial de ação das fibras de Purkinje ou prolongamento do intervalo QTc). O mecanismo deste efeito é desconhecido; contudo, o canal do ião potássio cardíaco humano (hERG) não parece estar envolvido.

A administração de injeções subcutâneas de Relistor em doses de 150 mg/kg/dia reduziu a fertilidade nos ratos. Doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] associada a uma dose subcutânea de 0,3 mg/kg em seres humanos) não afetaram a fertilidade ou a capacidade reprodutora geral.

Não houve evidência de teratogenicidade no rato ou coelho. No rato, a administração de injeções subcutâneas do Relistor em doses de 150/100 mg/kg/dia resultou numa redução do peso corporal das crias; doses até 25 mg/kg/dia (18 vezes a exposição [AUC] associada a uma dose subcutânea de 0,3 mg/kg em seres humanos) não exerceram qualquer efeito no trabalho de parto, parto ou sobrevivência e crescimento das crias.

O brometo de metilnaltrexona é excretado pelo leite em ratos fêmea lactantes.

Foram realizados estudos em cães e ratos jovens. Após injeção intravenosa de brometo de metilnaltrexona, verificou-se que os ratos jovens eram mais sensíveis, que os ratos adultos, à toxicidade relacionada com a metilnaltrexona. Em ratos jovens, após administração de brometo de metilnaltrexona por via intravenosa, durante 13 semanas, ocorreram sinais clínicos adversos (incidência de convulsões e respiração difícil) em doses ( $\geq 3$  mg/kg/dia) e exposições (5,4 vezes a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg) inferiores às que causaram toxicidade semelhante em ratos adultos (20 mg/kg/dia). Não ocorreram efeitos adversos em ratos jovens, numa dose de 1 mg/kg/dia, ou em ratos adultos, numa dose de 5 mg/kg/dia (1,6 vezes e 7,8 vezes, respetivamente, a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg).

Após injeção intravenosa de brometo de metilnaltrexona durante 13 semanas, foi observada toxicidade relacionada com a metilnaltrexona semelhante em cães jovens e adultos. Em cães jovens e adultos após administração de 20 mg/kg/dia de brometo de metilnaltrexona, foram observados sinais clínicos indicativos de toxicidade no SNC e prolongamento do intervalo QTc. Não ocorreram efeitos adversos em ratos jovens, numa dose de 1 mg/kg/dia, ou em ratos adultos, numa dose de 5 mg/kg/dia (4,4 vezes e 7,8 vezes, respetivamente, a exposição {AUC} em pessoas adultas numa dose subcutânea de 0,15 mg/kg).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

Edetato de cálcio e sódio

Cloridrato de glicina

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

18 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução injetável.

Seringa pré-cheia de vidro transparente tipo I, com agulha em aço inoxidável, êmbolo de plástico e tampa de agulha rígida em polipropileno.

Embalagens de 4, 7, 8 e 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 02 Julho 2008

Data da última renovação: 27 Maio 2013

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA  
ul. Wincentego Pola 21  
58-500 Jelenia Góra,  
Polônia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR :

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR (APRESENTAÇÃO FRASCO PARA INJETÁVEIS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg/0,6 ml solução injetável

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.  
Um ml da solução contém 20 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

1 frasco de 0,6 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CARTONAGEM EXTERIOR (APRESENTAÇÃO FRASCO)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg/0,6 ml solução injetável

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.  
Um ml da solução contém 20 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

2 frascos para injetáveis de 0,6 ml

2 seringas para injetáveis de 1 ml esterilizadas com agulha para injetáveis retrátil

4 compressas com álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR (APRESENTAÇÃO FRASCO)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg/0,6 ml solução injetável

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.

Um ml da solução contém 20 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

7 frascos para injetáveis de 0,6 ml

7 seringas para injetáveis de 1 ml esterilizadas com agulha para injetáveis retrátil

14 compressas com álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 8 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 8 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

4 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 8 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 8 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

7 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 8 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 8 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

8 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 8 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 8 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

10 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

4 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]



NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

7 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

8 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajustar o pH), hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

10 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/463/011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

**RÓTULO DA TAMPA DO TABULEIRO (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bausch Health Ireland Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Via subcutânea (SC)

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

0,6 ml de solução (12 mg de brometo de metilnaltrexona)

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Relistor 8 mg injetável

Brometo de metilnaltrexona

SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**RÓTULO DA TAMPA DO TABULEIRO (APRESENTAÇÃO SERINGA PRÉ-CHEIA)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 8 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Brometo de metilnaltrexona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bausch Health Ireland Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Via subcutânea (SC)

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

0,4 ml de solução (8 mg de brometo de metilnaltrexona)

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Relistor 12 mg injetável

Brometo de metilnaltrexona

SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**RÓTULO PARA CARTONAGEM INTERMÉDIA (APRESENTAÇÃO FRASCO )**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relistor 12 mg/0,6 ml solução injetável

Brometo de metilnaltrexona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bausch Health Ireland Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

A agulha da seringa retrai após utilização.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Relistor 12 mg/0,6 ml solução injetável

Brometo de metilnaltrexona

Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,6 ml de solução (12 mg de brometo de metilnaltrexona)

**6. OUTRAS**

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Relistor 12 mg/0,6 ml solução injetável Brometo de metilnaltrexona

**Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Relistor e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Relistor
3. Como utilizar Relistor
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Relistor
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Relistor e para que é utilizado**

Relistor contém uma substância ativa chamada brometo de metilnaltrexona que atua bloqueando os efeitos gastrointestinais dos medicamentos opióides para a dor que afetam o intestino.

Este trata a prisão de ventre causada por medicamentos receitados para a dor moderada a intensa, chamados opióides (por exemplo, morfina ou codeína). É usado para doentes, quando outros medicamentos para a obstipação, denominados laxantes, não foram bem sucedidos. Os opióides são receitados pelo seu médico. O seu médico vai dizer-lhe se deve suspender ou continuar a tomar os seus laxantes usuais quando começar a tomar este medicamento.

Este medicamento destina-se a ser utilizado em adultos (a partir dos 18 anos de idade).

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Relistor**

##### **Não utilize Relistor**

- Se tem alergia ao brometo de metilnaltrexona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se souber ou se o seu médico souber que os seus intestinos estiveram ou estão obstruídos ou num estado em que seja necessária imediata intervenção cirúrgica (a qual terá de ser diagnosticada pelo seu médico).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Relistor

- Contacte imediatamente o seu médico se tiver sintomas abdominais, que continuem ou piorem pois podem ser sintomas de haver uma rutura da parede intestinal (perfuração intestinal). Ver secção 4.
- Se tiver doença de Crohn ou úlceras gastrointestinais
- Se se sentir doente, vomitar, tremer, suar, tiver dor de barriga e/ou sentir o coração a bater mais depressa pouco tempo após utilizar Relistor, fale com o seu médico
- Se sofrer de doença grave do fígado ou do rim.
- Se desenvolver diarreia grave ou persistente (fezes líquidas frequentes), interrompa o tratamento e contacte o seu médico imediatamente.
- É importante que esteja perto de uma casa de banho, com assistência disponível, se necessário, uma vez que o movimento intestinal pode acontecer dentro de 30 minutos após a injeção do medicamento.
- Se sentir dores contínuas no estômago, náuseas (sensação de mal estar) ou vômitos pela primeira vez ou se estes se agravarem, fale com o seu médico.
- Informe também o seu médico se tiver sido submetido a uma colostomia, um tubo no abdómen (cateter peritoneal), ou sofrer de doença diverticular ou de oclusão fecal, porque este medicamento tem que ser usado cuidadosamente em tais circunstâncias.
- 

Se estiver a receber tratamento de suporte para a sua doença avançada, este medicamento será apenas usado durante um período de tempo limitado, que será geralmente inferior a 4 meses.

- Este medicamento não deve utilizar-se no tratamento de doentes com obstipação não relacionada com a utilização de opióides. Se sofria de obstipação mesmo antes de tomar opióides (para as dores), por favor, informe o seu médico.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos pois não se conhecem os riscos e benefícios potenciais.

### **Outros medicamentos e Relistor**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico poderá autorizá-lo a usar outros medicamentos, incluindo aqueles usados para tratar a prisão de ventre.

### **Gravidez e aleitamento**

Não são conhecidos os efeitos do brometo de metilnaltrexona em mulheres grávidas. O seu médico decidirá se pode usar Relistor se estiver grávida.

As mulheres a utilizar este medicamento não devem amamentar, uma vez que não se sabe se o brometo de metilnaltrexona passa para o leite materno.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

As tonturas são um efeito secundário deste medicamento. Isto poderá afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Relistor**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose i.e., essencialmente “isento de sódio”.

### **3. Como utilizar Relistor**

Utilizar este medicamento sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para doentes com dor prolongada (exceto em doentes a receberem cuidados de suporte para doença avançada) é de 12 mg de brometo de metilnaltrexona (0,6 ml de solução) dada como uma injeção sob a pele, conforme necessário, mas dada pelo menos, 4 vezes por semana e até uma vez por dia (7 vezes por semana).

A dose recomendada para doentes a receberem cuidados de suporte para doença avançada é 8 mg de brometo de metilnaltrexona (0,4 ml de solução) em doentes que pesem 38-61 kg ou 12 mg (0,6 ml de solução) em doentes que pesem 62-114 kg. A dose é administrada cada 48 horas (de dois em dois dias) através de uma injeção debaixo da pele.

O seu médico determinará qual a sua dose.

Este medicamento é administrado por injeção debaixo da pele (por injeção subcutânea), em (1) parte superior das pernas (coxas), (2) no abdómen (estômago) ou (3) parte superior do braço (se não for auto-injetado). (Ver INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE RELISTOR no fim deste folheto informativo.)

Pode ter um movimento intestinal poucos minutos a poucas horas após a injeção; assim, é recomendado ter uma casa de banho ou um bacio perto de si.

#### **Se utilizar mais Relistor do que deveria**

Se utilizou mais deste medicamento do que deveria (quer por administrar demasiado numa única ocasião, ou por utilizar mais de uma injeção em 24 horas), pode sentir tonturas ao levantar-se, portanto fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. Tenha sempre a embalagem exterior do medicamento consigo, mesmo que esteja vazia.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Relistor**

Se esquecer uma dose fale com o seu médico ou farmacêutico, assim que for possível. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de utilizar Relistor**

Deve falar com um médico ou farmacêutico se quiser parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Têm sido relatados casos de ruturas da parede intestinal (perfuração gastrointestinal) em doentes que usam Relistor. Não se sabe com que frequência isto ocorre a partir dos dados disponíveis. Se sentir

uma dor no estômago forte ou que não desapareça, pare de tomar este medicamento e chame o médico imediatamente.

Os seguintes efeitos adversos são muito frequentes e podem afetar mais de 1 em 10 pessoas. Se sofrer qualquer um destes efeitos secundários, sejam fortes ou não desapareçam deve falar com o seu médico:

- Dor abdominal (dor de barriga)
- Náuseas (sensação de mal estar)
- Diarreia (dejeção de fezes líquidas frequentes)
- Flatulência (gases)

Outros efeitos frequentes, que podem afetar até 1 em 10 pessoas, são:

- Tonturas (sensação de desmaio)
- Sintomas semelhantes a uma síndrome de abstinência opióide (um dos seguintes: sentir frio, tremores, corrimento nasal, suor, cabelo em pé, corar, o coração a bater mais depressa)
- Reação no local de injeção (ex., sensação de picada, sensação de ardor, dor, vermelhidão, edema)
- Vômitos

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Relistor**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Utilize este medicamento apenas se a solução estiver límpida, incolor a ligeiramente amarelada e não contenha flocos ou partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Relistor**

- A substância ativa é o brometo de metilnaltrexona. Cada frasco para injetáveis de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona. Um ml da solução contém 20 mg de brometo de metilnaltrexona.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

### **Qual o aspeto de Relistor e conteúdo da embalagem**

Relistor é uma solução injetável. Apresenta-se límpida, incolor a ligeiramente amarelada e sem flocos ou partículas.

Cada frasco para injetáveis contém 0,6 ml de solução.

Embalagens com mais do que um frasco para injetáveis contêm cartonagem interna nos quais se inclui: um frasco para injetáveis, uma seringa para injetáveis de 1 ml com agulha para injetáveis retrátil e duas compressas com álcool.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

Um frasco

Uma embalagem contendo 2 frascos para injetáveis, 2 seringas para injetáveis com agulha para injetáveis retrátil e 4 compressas com álcool (i.e. 2 cartonagens internas).

Uma embalagem contendo 7 frascos para injetáveis, 7 seringas para injetáveis com agulha para injetáveis retrátil e 14 compressas com álcool (i.e. 7 cartonagens internas).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA  
ul. Wincentego Pola 21  
58-500 Jelenia Góra,  
Polónia

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## QUESTIONÁRIO PARA O DOENTE

Esta secção contém questões importantes, que terá que responder antes de começar e durante o tratamento com Relistor.

Caso responda Não a qualquer uma das questões durante o tratamento com este medicamento, por favor contate o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

1. Está a receber terapêutica opióide (por exemplo, morfina ou codeína) para a sua doença?
2. Já passaram 48 horas ou mais desde a última vez que o seu intestino funcionou?
3. Está familiarizado com a técnica da auto-injeção ou já discutiu este assunto com o seu médico (ou enfermeiro ou farmacêutico)?
4. Tem mobilidade suficiente para chegar a uma casa de banho ou tem alguém que lhe possa prestar assistência?
5. Tem o número de telefone do seu centro de enfermagem ou centro de saúde?

## INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJECCÃO DE RELISTOR

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

### Introdução

Passo 1: Preparação para a injeção

Passo 2: Preparação da seringa para injetáveis

Passo 3: Escolha e preparação do local de injeção

Passo 4a: Injetar a solução de Relistor usando uma embalagem contendo uma seringa para injetáveis com agulha para injetáveis retrátil

Passo 4b: Injetar a solução de Relistor usando uma seringa para injetáveis e agulha para injetáveis standard

Passo 5: Eliminação do material usado

### Introdução

As seguintes instruções explicam como injetar Relistor. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. Será instruído pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico quanto às técnicas de auto-administração. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro/a de que percebeu como administrá-la. Esta injeção não deve ser misturada na mesma seringa com qualquer outro medicamento.

Pode ser-lhe dispensada a embalagem contendo cartonagem interna com tudo o que necessita para a injeção, ou apenas o frasco para injetáveis. Se lhe for dispensado apenas o frasco para injetáveis, deverá obter as compressas com álcool e uma seringa para injetáveis à parte.

### Passo 1: Preparação para a injeção

1. Escolha uma superfície de trabalho plana, limpa e bem iluminada onde possa colocar o conteúdo da embalagem de Relistor. Certifique-se de que dispõe de tempo suficiente para completar a injeção.
2. Lave as mãos com água morna e sabão.



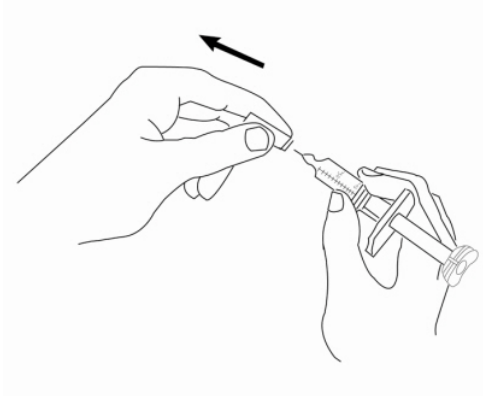
3. Reúna os artigos de que necessita para a injeção. Estes incluem o frasco para injetáveis de Relistor, uma seringa para injetáveis de 1 ml (com ou sem agulha retráctil), 2 compressas com álcool e uma bola de algodão ou gaze.
4. Certifique-se que a solução no frasco para injetáveis é límpida e incolor a ligeiramente amarelada e não contenha flocos ou partículas. Caso contrário, não use a solução. Contacte o seu farmacêutico, enfermeiro ou médico caso necessite de assistência.

### **Passo 2: Preparação da seringa para injetáveis**

1. Retire a tampa de proteção de plástico do frasco para injetáveis.



2. Limpe a rolha de borracha do frasco para injetáveis com uma compressa com álcool e coloque-a na superfície de trabalho plana. Certifique-se que não volta a tocar na rolha de borracha.
3. Retire a seringa da superfície de trabalho. Segure o cilindro da seringa com uma mão e remova a proteção da agulha puxando a direita. Coloque a proteção da agulha novamente na superfície de trabalho. NÃO toque na agulha nem permita que esta toque em qualquer superfície.

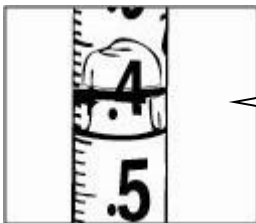


Puxe cuidadosamente o êmbolo da seringa até à marca de 0,4 ml para retirar 8 mg de Relistor ou de 0,6 ml para retirar 12 mg de Relistor. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico já o terá informado sobre a dose que lhe foi prescrita e qual a frequência de administração. Para doentes a receberem cuidados de suporte para doença avançada. As doses habituais são fornecidas na tabela seguinte. A dose é geralmente administrada em intervalos de 48 horas (de 2 em 2 dias) através de uma injeção por baixo da pele.

Peso do doente em kg Encher a seringa até ao nível dos ml (dose)

Menos de 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0,4 ml (8 mg)
62-114 kg	0,6 ml (12 mg)
Mais de 114 kg	0,15 mg/kg

Para doentes com dor prolongada (exceto doentes a receberem cuidados de suporte para doença avançada), encha a seringa até à marca 0,6 ml para 12 mg de Relistor.



Com muito cuidado puxe o êmbolo para trás, para o nível correto na seringa (por exemplo, 0,4 ml se lhe foi prescrito 8 mg)

- Introduza a agulha a direito através do centro da tampa de borracha do frasco para injetáveis. Não insira de modo oblíquo pois a agulha pode curvar ou partir. Segure no frasco para injetáveis sobre a superfície de trabalho com uma das mãos para que não deslize. Sentirá uma ligeira resistência quando a agulha atravessar a tampa de borracha. Observe a extremidade da agulha através do frasco para injetáveis.



- De modo a retirar o ar da seringa, empurre suavemente o êmbolo para injetar o ar no frasco para injetáveis.



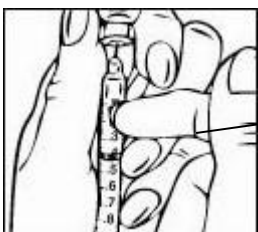


6. Se estiver a usar a seringa para injetáveis retráctil fornecida, **NÃO EMPURRE O ÊMBOLO TOTALMENTE PARA BAIXO**. Garanta que pára de empurrar o êmbolo quando começar a sentir resistência. Se empurrar o êmbolo completamente irá ouvir um estalido. Isto significará que o mecanismo de segurança foi ativado, e a agulha desaparecerá dentro da seringa. Se isto acontecer, elimine o produto e comece novamente, usando novo frasco para injetáveis e nova seringa.

Com a agulha ainda fixa ao frasco para injetáveis, inverta o frasco para injetáveis. Segure a seringa ao nível dos olhos de maneira a conseguir ver as marcas da dose e assegure-se que a extremidade da seringa está sempre inserida no líquido. Puxe lentamente o êmbolo até à marca dos 0,4 ml ou 0,6 ml da seringa ou outra, dependendo da dose prescrita pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Pode observar algum líquido ou bolhas dentro do frasco para injetáveis, quando a seringa estiver corretamente cheia. Isto é normal.

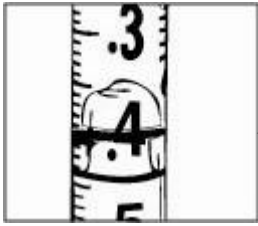


7. Com a agulha ainda fixa ao frasco para injetáveis invertido, verifique se a seringa tem bolhas de ar. Dê toques suaves na seringa por forma a que quaisquer bolhas subam para o topo da seringa; garanta que continua a segurar no frasco para injetáveis e na seringa. Lentamente, empurre o êmbolo até que todas as bolhas de ar sejam removidas. Se empurrar líquido para dentro do frasco para injetáveis, puxe lentamente o êmbolo para voltar a introduzir a quantidade correta de solução na seringa. Devido ao dispositivo de segurança da seringa, pode ser mais difícil retirar bolhas de ar pequenas. Não é necessário preocupar-se com isto, uma vez que não irá afetar o rigor da dose, nem irá colocar qualquer risco para a sua saúde.



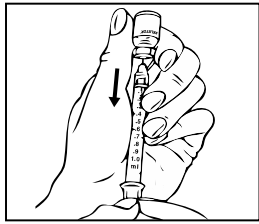
Dê pancadas leves na seringa invertida e faça sair as bolhas de ar com o êmbolo

8. Certifique-se sempre que tem a dose correta na seringa. Se tiver dúvidas, por favor contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.



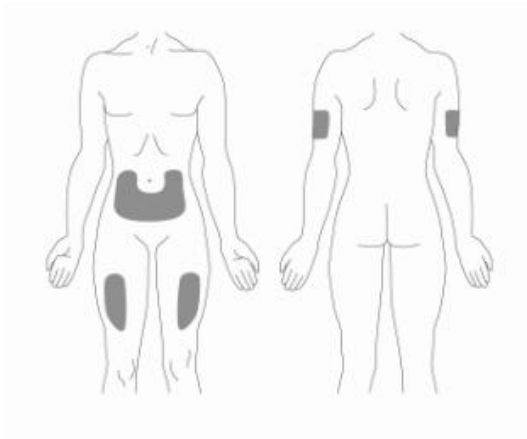
Verifique se tem o nível correto de dose na seringa (por exemplo, 0,4 ml se lhe foi receitado 8mg)

9. Retire a seringa e a agulha do frasco para injetáveis. Mantenha a agulha fixa à seringa. Não toque na agulha nem permita que esta toque em qualquer superfície. Assim que tiver retirado o medicamento para a seringa, tem que ser usado dentro de 24 horas, porque Relistor é afetado pela luz e pode não atuar adequadamente se for deixado mais de 24 horas na seringa.

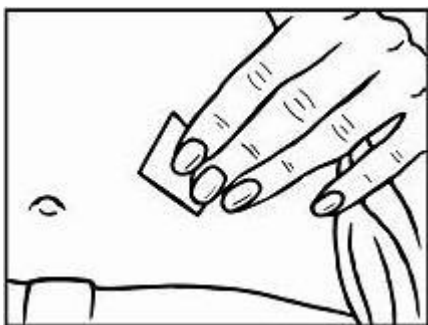


### Passo 3: Escolha e preparação do local de injeção

1. As três áreas do corpo recomendadas para a injeção de Relistor são: (1) parte superior das pernas (coxas), (2) no abdómen (estômago) ou (3) parte superior do braço (apenas se administrar a outra pessoa).

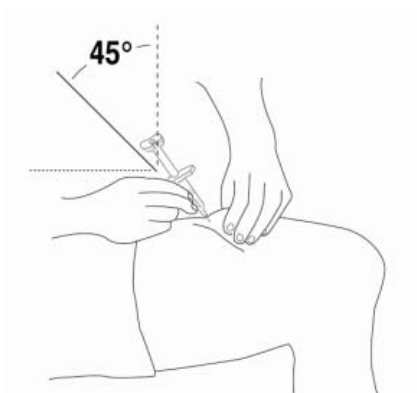


2. É recomendável que escolha um local diferente para cada injeção a administrar. Evite injeções repetidas exatamente num mesmo local anteriormente utilizado. Não injete em zonas onde a pele esteja fragilizada, com nódos negros, vermelha ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.
3. Para preparar a área da pele onde Relistor será injetado, esfregue o local de injeção com uma compressa com álcool. **NÃO TOQUE NESTA ÁREA OUTRA VEZ ANTES DE ADMINISTRAR A INJEÇÃO.** Deixe secar ao ar o local de injeção antes de administrar.



**Passo 4a: Injetar a solução de Relistor usando uma embalagem contendo uma seringa para injetáveis com agulha para injetáveis retráctil**

1. Segure a seringa cheia com a agulha apontando para cima e verifique novamente se a seringa tem bolhas de ar. Se existirem bolhas, dê toques suaves com o dedo na seringa até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Pressione lentamente o êmbolo para cima para forçar a saída das bolhas de ar para fora da seringa.
2. Segure a seringa numa mão como um lápis. Utilize a outra mão para suavemente fazer uma prega com a área limpa da pele e segure-a firmemente.
3. Introduza a totalidade da agulha na pele, fazendo um ligeiro ângulo (45 graus), com um movimento rápido e curto.

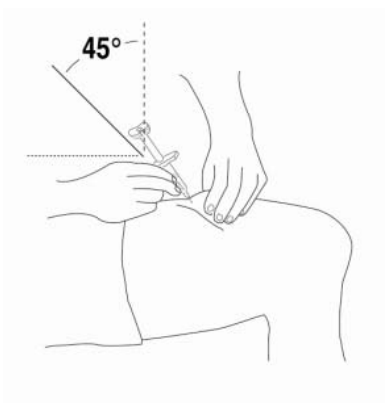


4. Para injetar Relistor, após a agulha estar inserida, largue a pele e lentamente empurre o êmbolo para baixo por completo, até que a seringa esteja vazia e ouça um estalido.
5. Após ouvir um ligeiro estalido, isso significará que todo o conteúdo foi injetado. A agulha será automaticamente recolhida e encapsulada. Pode ocorrer uma ligeira perda de sangue no local de injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção. Não friccione o local de injeção. Se necessário, pode cobrir o local de injeção com um penso rápido.



#### **Passo 4b: Injetar a solução de Relistor usando uma seringa para injetáveis e agulha para injetáveis standard**

1. Segure a seringa cheia com a agulha apontando para cima e verifique novamente se a seringa tem bolhas de ar. Se existirem bolhas, dê toques suaves com o dedo na seringa até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Pressione lentamente o êmbolo para cima para forçar a saída das bolhas de ar para fora da seringa.
2. Segure a seringa numa mão como um lápis. Utilize a outra mão para suavemente fazer uma prega com a área limpa da pele e segure-a firmemente.
3. Introduza a totalidade da agulha na pele, fazendo um ligeiro ângulo (45 graus), com um movimento rápido e curto.



4. Após a agulha estar inserida, largue a pele e lentamente empurre o êmbolo para baixo por completo, para injetar Relistor.
5. Quando a seringa estiver vazia, retire rapidamente a agulha da pele, tendo o cuidado de a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida. Pode ocorrer uma ligeira perda de sangue no local de injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção. Não friccione o local de injeção. Se necessário, pode cobrir o local de injeção com um penso rápido.



### **Passo 5: Eliminação do material usado**

A seringa tapada ou a seringa e a agulha não devem NUNCA ser reutilizadas. NUNCA volte a tapar a agulha. Elimine a seringa tapada ou a agulha e a seringa colocando-a num recipiente não perfurável e fechado, de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Relistor 8 mg solução injetável em seringa pré-cheia Relistor 12 mg solução injetável em seringa pré-cheia** Brometo de metilnaltrexona

**Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale como seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Relistor e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Relistor
3. Como utilizar Relistor
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Relistor
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Relistor e para que é utilizado**

Relistor contém uma substância ativa chamada brometo de metilnaltrexona que atua bloqueando os efeitos secundários dos medicamentos opióides para a dor que afetam o intestino.

Trata a prisão de ventre causada por medicamentos receitados para a dor moderada a intensa, chamados opióides (por exemplo, morfina ou codeína). É usado para doentes, quando outros medicamentos para a obstipação, denominados laxantes, não foram bem sucedidos. Os opióides são receitados pelo seu médico. O seu médico vai dizer-lhe se deve suspender ou continuar a tomar os seus laxantes usuais quando começar a tomar este medicamento.

Este medicamento destina-se a ser utilizado em adultos (a partir dos 18 anos de idade).

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Relistor**

##### **Não utilize Relistor**

- Se tem alergia ao brometo de metilnaltrexona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).  
Se souber ou se o seu médico souber que os seus intestinos estiveram ou estão obstruídos (entupidos) ou num estado em que seja necessária imediata intervenção cirúrgica (a qual terá de ser diagnosticada pelo seu médico).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Relistor

- Contacte imediatamente o seu médico se tiver sintomas abdominais fortes que são contínuos ou pioram pois podem ser sintomas de uma rutura na parede intestinal (perfuração intestinal). Ver Secção 4.
- Se tiver doença de Crohn ou úlceras gastrointestinais
- Se se sentir doente, vomitar, tremer, suar, tiver dores de barriga e/ou sentir o coração a bater mais depressa, pouco tempo após utilizar Relistor, fale com o seu médico
- Se sofrer de doença grave do fígado ou do rim.
- Se desenvolver diarreia grave ou persistente (fezes líquidas frequentes), interrompa o tratamento e contacte o seu médico imediatamente.
- É importante que esteja perto de uma casa de banho, com assistência disponível, se necessário, uma vez que o movimento intestinal pode acontecer dentro de 30 minutos após a injeção do medicamento.
- Por favor fale com o seu médico Se sentir dores contínuas de estômago, náuseas (sensação de mal estar) ou vômitos pela primeira vez ou se estes se agravarem.
- Informe também o seu médico se tiver sido submetido a uma colostomia, um tubo no abdómen (cateter peritoneal), ou sofrer de doença diverticular ou oclusão fecal, pois este medicamento terá que ser usado com cuidado nessas circunstâncias.
- Se estiver a receber tratamento de suporte para a sua doença avançada, este medicamento será apenas usado durante um período de tempo limitado, que será geralmente inferior a 4 meses.
- Este medicamento não deve utilizar-se no tratamento de doentes com obstipação não relacionada com a utilização de opióides. Se sofria de obstipação mesmo antes de tomar opióides (para as dores), por favor, informe o seu médico.

### **Crianças e adolescentes**

**Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos porque não se conhecem os riscos e benefícios potenciais**

### **Outros medicamentos e Relistor**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver recentemente, ou se vier a tomar ou outros medicamentos.

O seu médico poderá autorizá-lo a usar outros medicamentos, incluindo aqueles usados para tratar a prisão de ventre.

### **Gravidez e aleitamento**

Não são conhecidos os efeitos do brometo de metilnaltrexona em mulheres grávidas. O seu médico decidirá se pode usar Relistor se estiver grávida.

As mulheres a utilizar este medicamento não devem amamentar, uma vez que não se sabe se o brometo de metilnaltrexona passa para o leite materno.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

As tonturas são um efeito secundário frequente deste medicamento. Isto poderá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar de máquinas.

### **Informação importante sobre alguns componentes de Relistor**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose i.e., essencialmente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Relistor**

Utilizar este medicamento sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para doentes com dor prolongada (exceto pacientes a receberem cuidados de suporte para doença avançada) é de 12 mg de brometo de metilnaltrexona (0,6 ml de solução) dada como uma injeção sob a pele, conforme necessário, mas dada pelo menos, 4 vezes por semana e até uma vez por dia (7 vezes por semana).

A seringa pré-cheia de 8 mg só deverá ser usada para tratar estes doentes se for necessário diminuir a dose devido a outro problema médico.

A dose recomendada para doentes a receberem cuidados de suporte para doença avançada é 8 mg de brometo de metilnaltrexona (0,4 ml de solução) em doentes que pesem 38-61 kg ou 12 mg (0,6 ml de solução) em doentes que pesem 62-114 kg. A dose é administrada cada 48 horas (de dois em dois dias) através de uma injeção debaixo da pele.

O seu médico determinará qual a sua dose.

Se pesar menos de 38 kg ou mais de 114 kg deverá utilizar os frascos de Relistor uma vez que não é possível retirar a dose correta das seringas pré-cheias.

Este medicamento é administrado por injeção debaixo da pele (por injeção subcutânea), em (1) parte superior das pernas (coxas), (2) no abdómen (estômago) ou (3) parte superior do braço (se não for auto-injetado). (Ver INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE RELISTOR no fim deste folheto informativo.)

Pode ter um movimento intestinal poucos minutos a poucas horas após a injeção; assim, é recomendado ter uma casa de banho ou um bacio perto de si.

#### **Se utilizar mais Relistor do que deveria**

Se utilizou mais este medicamento do que deveria (quer por administrar demasiado numa única ocasião, ou por utilizar mais de uma injeção em 24 horas), pode sentir tonturas ao levantar-se, portanto fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. Tenha sempre a embalagem exterior do medicamento consigo, mesmo que esteja vazia.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Relistor**

Se esquecer uma dose fale com o seu médico ou farmacêutico, assim que for possível. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de utilizar Relistor**

Deve falar com um médico ou farmacêutico se quiser parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Têm sido relatados casos de ruturas da parede intestinal (perfuração gastrointestinal) em doentes que usam Relistor. Não se sabe com que frequência isto ocorre a partir dos dados disponíveis. Se sentir uma dor no estômago forte ou que não desapareça, pare de tomar este medicamento e chame o médico imediatamente.



Os seguintes efeitos adversos são muito frequentes e podem afetar mais de 1 em 10 pessoas. Se sofrer qualquer um destes efeitos secundários, sejam fortes ou não desapareçam deve falar com o seu médico:

- Dor abdominal (dor de barriga)
- Náuseas (sensação de mal estar)
- Diarreia (dejeção de fezes líquidas frequentes)
- Flatulência (gases)

Outros efeitos frequentes, que podem afetar até 1 em 10 pessoas são:

- Tonturas (sensação de desmaio)
- Sintomas semelhantes a uma síndrome de abstinência opióide (um dos seguintes: sentir frio, tremores, corrimento nasal, suor, cabelo em pé, corar, o coração a bater mais depressa)
- Reação no local de injeção (ex., sensação de picada, sensação de ardor, dor, vermelhidão, edema)
- Vômitos

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Relistor**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, tampa do tabuleiro e rótulo da seringa, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para a proteger da luz.

Utilize este medicamento apenas se a solução estiver límpida, incolor a ligeiramente amarelada e não contenha flocos ou partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Relistor**

- A substância ativa é o brometo de metilnaltrexona. Cada seringa de 0,4 ml contém 8 mg de brometo de metilnaltrexona. Cada seringa de 0,6 ml contém 12 mg de brometo de metilnaltrexona. Um ml da solução contém 20 mg de brometo de metilnaltrexona.

- Os outros componentes são cloreto de sódio, edetato de cálcio e sódio, cloridrato de glicina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

### **Qual o aspeto de Relistor e conteúdo da embalagem**

Relistor é uma solução injetável. Apresenta-se límpida, incolor a ligeiramente amarelada e sem flocos ou partículas.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

Uma embalagem contendo 4, 7, 8 ou 10 seringas pré-cheias com uma agulha coberta.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA  
ul. Wincentego Pola 21  
58-500 Jelenia Góra,  
Polónia

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **QUESTIONÁRIO PARA O DOENTE**

Esta secção contém questões importantes, que terá que responder antes de começar e durante o tratamento com Relistor.

Caso responda Não a qualquer uma das questões durante o tratamento, com o seu medicamento, por favor contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

1. Está a receber terapêutica opióide (por exemplo, morfina ou codeína) para a sua doença?
2. Já passaram 48 horas ou mais desde a última vez que o seu intestino funcionou?
3. Está familiarizado com a técnica da auto-injeção ou já discutiu este assunto com o seu médico (ou enfermeiro ou farmacêutico)?
4. Tem mobilidade suficiente para chegar a uma casa de banho ou tem alguém que lhe possa prestar assistência?
5. Tem o número de telefone do seu centro de enfermagem ou centro de saúde?

## INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE RELISTOR

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

### Introdução

Passo 1: Preparação para a injeção

Passo 2: Escolha e preparação do local de injeção

Passo 3: Injetar a solução de Relistor em seringa pré-cheia

Passo 4: Eliminação do material usado

### Introdução

As seguintes instruções explicam como preparar e administrar a injeção de Relistor quando utilizar a seringa pré-cheia. Leia-as e siga-as passo a passo. Será instruído pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico quanto às técnicas de auto-administração. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro/a de que percebeu como preparar e administrar a injeção.

### Notas Importantes:

- **Não utilize as seringas pré-cheias de Relistor mais de uma vez, mesmo que haja produto na seringa.**
- **Elimine de modo seguro a seringa pré-cheia após utilização (Passo 4).**
- **Para evitar feridas por picada com a agulha, não volte a tapar as agulhas.**

Reúna os artigos de que necessita para a injeção:

1. Relistor seringas pré-cheias
2. Compressas com álcool
3. Algodão ou gaze
4. Penso rápido

### Passo 1: Preparação para a injeção

1. Escolha uma superfície de trabalho plana, limpa e bem iluminada onde possa colocar o conteúdo da embalagem de Relistor. Certifique-se de que dispõe de tempo suficiente para completar a injeção.
2. Lave as mãos com água morna e sabão.



3. Observe as seringas pré-cheias. Certifique-se de que a dose prescrita pelo seu médico corresponde à dose no rótulo da seringa pré-cheia.

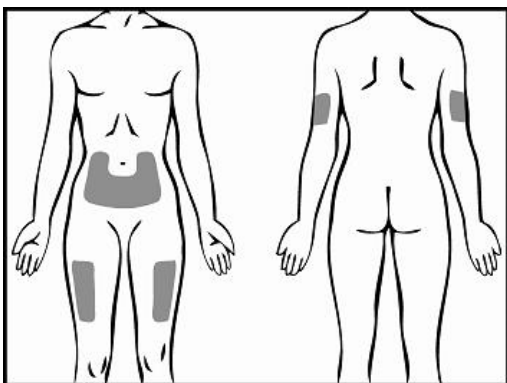


4. Certifique-se que a solução na seringa pré-cheia é límpida e incolor a ligeiramente amarelada e não contém partículas. Caso contrário, não utilize a seringa pré-cheia e contacte o seu enfermeiro, médico ou farmacêutico.
5. Segure o cilindro da seringa pré-cheia e remova a proteção da agulha puxando a direita. Não toque na agulha nem permita que esta toque em qualquer superfície.



## **Passo 2: Escolha e preparação do local de injeção**

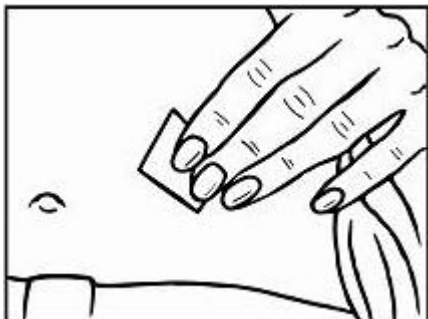
1. As três áreas do corpo recomendadas para a injeção de Relistor são: (1) parte superior das pernas (coxas), (2) no abdômen (estômago) ou (3) parte superior do braço (apenas se administrar a outra pessoa).



2. É recomendável que escolha um local diferente para cada injeção a administrar. Evite injeções repetidas exatamente num mesmo local anteriormente utilizado. Não injete em

zonas onde a pele esteja fragilizada, com nódoas negras, vermelha ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.

3. Limpe o local de injeção com uma compressa com álcool e deixe secar. Não toque nesta área outra vez antes de administrar a injeção.



### **Passo 3: Injetar a seringa pré-cheia de Relistor**

1. Segure a seringa numa mão como um lápis. Utilize a outra mão para suavemente fazer uma prega com a área limpa da pele e segure-a firmemente.



2. Introduza a totalidade da agulha na pele, fazendo um ligeiro ângulo (45 graus), com um movimento rápido e curto.



3. Após a agulha estar inserida, largue a pele e lentamente empurre o êmbolo para baixo por completo, até esvaziar a seringa pré-cheia.



4. Retire rapidamente a agulha da pele, tendo o cuidado de a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida. Retire o seu polegar do êmbolo para permitir que a capa protetora tape a agulha. Pode ocorrer uma ligeira perda de sangue no local de injeção.



5. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção. Não fricção o local de injeção. Se necessário, pode cobrir o local de injeção com um penso rápido.



#### **Passo 4: Eliminação do material usado**

A seringa pré-cheia não deve **NUNCA** ser reutilizada. **NUNCA** volte a tapar a agulha. Elimine a seringa pré-cheia de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Coloque a seringa pré-cheia num recipiente não perfurável e passível de ser fechado. Pode utilizar um recipiente de agulhas (tais como os recipientes amarelos para resíduos de risco biológico). Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico acerca da forma de deitar fora (eliminar) o recipiente. Podem existir leis locais de como eliminar agulhas e seringas usadas.