

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg/0,6 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.

Un ml de solución contiene 20 mg de bromuro de metilnaltrexona.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, de incolora a amarillo claro, esencialmente libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Relistor está indicado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides cuando la respuesta a la terapia laxante no ha resultado suficiente en pacientes adultos de 18 años de edad o mayores.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con dolor crónico (excepto pacientes con enfermedad avanzada que reciben tratamiento paliativo)

La dosis recomendada de bromuro de metilnaltrexona es de 12 mg (0,6 mg de solución) administrada por vía subcutánea, a demanda, como mínimo 4 veces a la semana y como máximo una vez al día (7 dosis a la semana).

En estos pacientes, el tratamiento con laxantes habituales se debe interrumpir al iniciar el tratamiento con Relistor (ver sección 5.1).

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada (pacientes que reciben tratamiento paliativo)

La dosis recomendada de bromuro de metilnaltrexona es de 8 mg (0,4 ml de solución) (para los pacientes que pesen entre 38 y 61 kg) o 12 mg (0,6 ml de solución) (para los pacientes que pesen entre 62 y 114 kg).

La pauta de dosificación recomendada es la administración de una sola dosis en días alternos, aunque también se podría administrar a intervalos mayores, según se precise clínicamente.

Únicamente en caso de que no se haya producido respuesta (no haya habido deposición) a la dosis del día anterior, se pueden administrar dos dosis consecutivas, separadas por un intervalo de 24 horas.

Los pacientes cuyo peso no esté recogido en los intervalos de peso indicados anteriormente, deben recibir una dosis de 0,15 mg/kg. El volumen de inyección para estos pacientes se calculará de la siguiente forma:

$$\text{Dosis (ml)} = \text{peso del paciente (kg)} \times 0,0075$$

En pacientes que reciben tratamiento paliativo, Relistor se añade al tratamiento laxante habitual (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda realizar ajuste de dosis en función de la edad del paciente (ver Sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), la dosis de bromuro de metilnaltrexona debe reducirse de 12 a 8 mg (0,4 ml de solución) para pacientes que pesen entre 62 y 114 kg. Los pacientes con insuficiencia renal grave con un peso que no se encuentre incluido en el rango de 62 a 114 kg deberán reducir su dosis (mg/kg) en un 50 % (ver la sección 5.2). Estos pacientes deben utilizar la presentación de Relistor en viales y no en jeringa precargada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, por lo que no se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2).

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha reestablecido la seguridad y eficacia de bromuro de metilnaltrexona en menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Relistor se administra mediante inyección subcutánea.

Se recomienda cambiar los puntos de inyección. No debe inyectarse en zonas en las que la piel esté sensible, presente hematomas, esté enrojecida o dura. Deben evitarse las zonas con cicatrices o estrías.

Las tres zonas del cuerpo recomendadas para administrar la inyección de Relistor son los muslos, el abdomen y la parte superior de los brazos.

Relistor puede inyectarse con independencia de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se encuentra contraindicado el uso del bromuro de metilnaltrexona en pacientes que presenten o que puedan presentar obstrucción gastrointestinal mecánica, pacientes con alto riesgo de obstrucción recurrente o pacientes con abdomen agudo quirúrgico, debido al riesgo potencial de perforación gastrointestinal,.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Gravedad y empeoramiento de los síntomas

Se debe indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma grave, persistente y/o de empeoramiento.

Se debe avisar a los pacientes de que, en caso de que se produzca una diarrea severa o persistente durante el tratamiento, deben suspender el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona y consultar con su médico.

Estreñimiento no asociado al uso de opioides

Solo se ha estudiado la actividad del bromuro de metilnaltrexona en pacientes con estreñimiento inducido por opioides. Por tanto, Relistor no debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con estreñimiento que no esté relacionado con el uso de opioides.

Producción rápida de deposiciones

Los datos de los ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona puede producir rápidamente una deposición (como media, en el plazo de 30 a 60 minutos).

Duración del tratamiento

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada

En los ensayos clínicos, no se ha estudiado el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona en pacientes adultos con enfermedad avanzada durante más de 4 meses, por lo que este se debe administrar durante un período limitado (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática y renal

No se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en pacientes con insuficiencia hepática grave o con insuficiencia renal terminal que precisen diálisis (ver sección 4.2).

Enfermedades digestivas y perforación gastroduodenal

Utilizar bromuro de metilnaltrexona con precaución en pacientes con conocimiento o con sospechas de lesiones del tubo digestivo.

No se ha estudiado el uso de bromuro de metilnaltrexona en pacientes con colostomía, catéter peritoneal, enfermedad diverticular activa o impactación fecal. Por lo tanto, Relistor sólo se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Se han notificado, en el período posterior a la autorización, casos de perforación gastrointestinal en pacientes tras el uso de bromuro de metilnaltrexona, en condiciones que pueden estar asociadas con la reducción de la integridad estructural localizada o difusa de la pared del tracto gastrointestinal (p.ej., enfermedad de úlcera péptica, pseudobstrucción colónica (Síndrome de Ogilvie), enfermedad diverticular, neoplasias infiltrativas del tracto gastrointestinal o metástasis peritoneal). Se debe tener en cuenta el perfil riesgo-beneficio en general, cuando se utiliza bromuro de metilnaltrexona en pacientes con estas condiciones o con otras condiciones que pudieran alterar la integridad de la pared del tracto gastrointestinal (p.ej., enfermedad de Crohn). Se debe monitorizar a los pacientes que presenten dolor abdominal intenso, persistente o empeoramiento de dicho dolor. Si estos síntomas ocurriesen, se debe interrumpir el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona.

Abstinencia de Opiáceos

En pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona se han dado síntomas relacionados con la retirada de opioides, entre los que se incluyen hiperhidrosis, escalofríos, vómitos, dolor abdominal, palpitaciones y rubor.

Los pacientes que sufren alteraciones de la barrera hematoencefálica pueden sufrir un riesgo mayor de síndrome de abstinencia de opiáceos y/o en la reducción de la analgesia. Esto se debe tener en cuenta cuando se prescribe bromuro de metilnaltrexona a estos pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La metilnaltrexona no afecta a la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las isozimas del citocromo P450 (CYP). La metilnaltrexona se metaboliza mínimamente por las isozimas del sistema CYP. Los estudios de metabolismo del fármaco *in vitro* sugieren que la metilnaltrexona no inhibe la actividad de CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4, sin embargo, es un inhibidor débil del metabolismo de un sustrato “tipo” de CYP2D6. En un ensayo clínico de interacción con otros medicamentos realizado en varones adultos sanos, una dosis subcutánea de 0,3 mg/kg de metilnaltrexona no afectó de forma significativa al metabolismo de dextrometorfano, que es un sustrato de CYP2D6.

La posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas relacionadas con el sistema de transporte catiónico (OCT) entre la metilnaltrexona y un inhibidor de OCT se ha estudiado en 18 sujetos sanos; para ello, se compararon los perfiles farmacocinéticos de una dosis única de metilnaltrexona antes y después de la administración repetida de dosis de 400 mg de cimetidina. El aclaramiento renal de la metilnaltrexona disminuyó tras la administración de dosis repetidas de cimetidina (de 31 l/h a 18 l/h), lo que, sin embargo, resultó en una pequeña disminución de su aclaramiento total (de 107 l/h a 95 l/h). En consecuencia, no se observaron cambios notables en el AUC ni en la C_{max} de la metilnaltrexona ni antes ni después de la administración de dosis repetidas de cimetidina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso del bromuro de metilnaltrexona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Bromuro de metilnaltrexona no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de metilnaltrexona se excreta en la leche humana. Los estudios en animales han mostrado que el bromuro de metilnaltrexona se elimina en la leche. Por tanto, la decisión de continuar o suspender la lactancia materna o de continuar o suspender el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona, debe tomarse tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con bromuro de metilnaltrexona para la madre.

Fertilidad

Las inyecciones de Relistor por vía subcutánea en dosis de 150 mg/kg/día redujeron la fertilidad en ratas. Dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [ABC] en humanos en una dosis de 0,3 mg/kg por vía subcutánea) no afectaron a la fertilidad ni a la función reproductora general.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bromuro de metilnaltrexona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

No obstante, el tratamiento puede producir mareos, lo que podría afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes recogidas de todos los pacientes expuestos al bromuro de metilnaltrexona en todas las fases de los estudios controlados con placebo fueron: dolor abdominal, náuseas, diarrea y flatulencia. Por lo general, estas reacciones adversas fueron leves o moderadas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se puede estimar a partir de la información disponible). A continuación se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de intensidad dentro de cada grupo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Mareos

Frecuentes: Síntomas similares a los del síndrome de abstinencia de opioides (como escalofríos, temblor, rinorrea, piloerección, sofocos, palpitaciones, hiperhidrosis, vómitos, dolor abdominal)

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: Perforación gastroduodenal (ver sección 4.4)

Frecuentes: Vómitos

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas, flatulencia, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (ej., escozor, quemazón, dolor, enrojecimiento, edema)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos se observaron casos de hipotensión ortostática asociada con una dosis de 0,64 mg/kg administrada como bolo intravenoso.

En caso de que se produzca una sobredosis, se monitorizará la aparición de signos y síntomas de hipotensión ortostática y, en caso de que dichos signos/síntomas aparezcan, se contactará con un médico. Si procede, se instaurará el tratamiento pertinente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Laxantes, antagonistas periféricos del receptor opioide, código ATC: A06AH01

Mecanismo de acción

El bromuro de metilnaltrexona es un antagonista selectivo de la unión de los opioides a los receptores μ . Los estudios *in vitro* han mostrado que la metilnaltrexona es un antagonista de los receptores opioides μ (constante de inhibición $[K_i] = 28 \text{ nM}$), que presenta una potencia de inhibición 8 veces

menor por los receptores opioides kappa ($K_i = 230$ nM) y una afinidad mucho más reducida por los receptores opioides delta.

Como amina cuaternaria, la capacidad de la metilnaltrexona para atravesar la barrera hematoencefálica es reducida. Esto permite que la metilnaltrexona actúe como antagonista de los receptores opioides mu periféricos, en tejidos como el tubo digestivo, sin alterar el efecto analgésico de los opioides en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con dolor crónico no asociado a cáncer

La eficacia y la seguridad del bromuro de metilnaltrexona en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor crónico no asociado a cáncer se demostró en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio 3356). En este estudio, la media de edad de los pacientes incluidos fue de 49 años (extremos 23 y 83) y el 60 % eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaban un diagnóstico principal de raquialgia.

El estudio 3356 comparó pautas terapéuticas de 4 semanas de 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día y 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos con placebo. Al período doble ciego de 4 semanas siguió un período sin enmascaramiento de 8 semanas durante el cual el bromuro de metilnaltrexona debía usarse a demanda, pero con una frecuencia no superior a 1 vez al día. Un total de 460 pacientes (bromuro de metilnaltrexona 12 mg una vez al día, $n=150$, bromuro de metilnaltrexona 12 mg a días alternos, $n=148$, placebo, $n=162$) fueron tratados en el periodo doble ciego. Los pacientes presentaban antecedentes de dolor crónico no asociado a cáncer y estaban tomando opioides en dosis estables de un mínimo de 50 mg de equivalentes de morfina por vía oral al día. Los pacientes padecían estreñimiento inducido por opioides (<3 deposiciones sin medicación de rescate a la semana durante el período de selección). Se pidió a los pacientes que interrumpieran completamente la terapia laxante anterior.

El primer criterio principal de valoración era la proporción de pacientes con deposición sin medicación de rescate (DSMR) en el plazo de 4 horas tras la administración de la primera dosis y el segundo criterio principal de valoración era el porcentaje de inyecciones activas que generaban DSMR en el plazo de 4 horas durante la fase doble ciego. Una DSMR se definió como una deposición producida sin uso de laxantes durante las 24 horas anteriores.

La proporción de pacientes con DSMR en las 4 horas posteriores a la administración de la primera dosis fue del 34,2 % en el grupo de bromuro de metilnaltrexona combinado, en comparación con el 9,9 % en el grupo de placebo ($p<0,001$). El porcentaje medio de bromuro de metilnaltrexona que generaba DSMR en el plazo de 4 horas fue del 28,9 % y el 30,2 % respectivamente para los grupos de dosis de una vez al día y a días alternos, en comparación con el 9,4 % y el 9,3 % respectivamente para el régimen de placebo correspondiente ($p<0,001$).

El principal criterio de valoración secundario de cambio medio ajustado desde el inicio en DSMR semanales fue 3,1 en el grupo de tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día; 2,1 en el grupo de tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos; y 1,5 en el grupo de tratamiento con placebo durante el período doble ciego de 4 semanas. La diferencia de 1,6 DSMR a la semana entre el tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día y el tratamiento con placebo es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y clínicamente significativa.

Otro criterio de valoración secundario evaluado fue la proporción de pacientes con ≥ 3 DSMR a la semana durante la fase doble ciego de 4 semanas. Este resultado se observó en el 59 % de los pacientes del grupo que recibía tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día ($p<0,001$ en comparación con placebo), el 61 % de los pacientes que lo recibían a días alternos ($p<0,001$ en comparación con placebo), y el 38 % de los pacientes tratados con el placebo. Un análisis complementario evaluó el porcentaje de pacientes que lograron ≥ 3 DSMR completas a la semana y un incremento de ≥ 1 DSMR completa a la semana en al menos 3 de las 4 semanas de tratamiento. Este resultado se observó en un 28,7 % de los pacientes del grupo tratado con 12 mg de bromuro de

metilnaltrexona una vez al día ($p < 0,001$ en comparación con placebo), el 14,9 % de los pacientes del grupo tratado con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos ($p = 0,012$ en comparación con placebo), y el 6,2 % de los pacientes tratados con el placebo.

No se observaron indicios de un efecto diferencial de sexo sobre el perfil de seguridad y eficacia. El efecto sobre la raza no pudo analizarse debido a que la población del estudio era predominantemente caucásica (90 %). La mediana de dosis de opioides diaria no varió significativamente con respecto al inicio ni en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona ni en los pacientes tratados con el placebo.

No se observaron cambios clínicamente significativos con respecto al inicio en las puntuaciones de dolor en pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona y en pacientes tratados con el placebo.

En ensayos clínicos no se ha evaluado el uso de bromuro de metilnaltrexona para tratar el estreñimiento inducido por opioides durante más de 48 semanas.

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada

La eficacia y la seguridad del bromuro de metilnaltrexona en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes en tratamiento paliativo se demostró en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En estos estudios, la media de edad de los pacientes incluidos fue de 68 años (extremos 21 y 100) y el 51 % eran mujeres. En ambos estudios, los pacientes presentaban una enfermedad terminal avanzada y una esperanza de vida limitada, teniendo la mayoría un diagnóstico principal de cáncer incurable; los otros diagnósticos principales fueron EPOC/enfisema en fase terminal, enfermedad cardiovascular/insuficiencia cardíaca, enfermedad de Alzheimer/demencia, VIH/SIDA u otras enfermedades avanzadas. Antes de la inclusión en el ensayo, los pacientes presentaban un estreñimiento inducido por opioides, definido como menos de 3 deposiciones en la semana anterior o sin deposiciones durante más de 2 días.

En el ensayo clínico 301 se comparó una dosis única subcutánea administrada en doble ciego, de 0,15 mg/kg o 0,3 mg/kg de bromuro de metilnaltrexona frente a placebo. A la administración en doble ciego de la dosis le siguió una fase abierta de seguimiento de 4 semanas de duración, en la que podía utilizarse bromuro de metilnaltrexona según se necesitara pero nunca con una frecuencia mayor a 1 dosis cada 24 horas. A lo largo de los periodos doble ciego y abierto del estudio, los pacientes se mantuvieron con su régimen laxante habitual. En el periodo en doble ciego se incluyeron y recibieron tratamiento un total de 154 pacientes (47 con bromuro de metilnaltrexona 0,15 mg/kg, 55 con 0,3 mg/kg, 52 con placebo). La variable primaria del ensayo fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de la medicación del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona tuvieron una tasa significativamente superior de efecto laxante en el plazo de las 4 horas siguientes a la dosis en doble ciego (el 62 % con 0,15 mg/kg y el 58 % con 0,3 mg/kg) que los pacientes tratados con placebo (el 14 %); $p < 0,0001$ para cada dosis frente al placebo).

En el ensayo clínico 302 se comparó la administración en doble ciego de dosis subcutáneas de bromuro de metilnaltrexona administradas cada dos días durante un periodo total de 2 semanas frente a placebo. Durante la primera semana (días 1, 3, 5, 7), los pacientes recibieron 0,15 mg/kg de bromuro de metilnaltrexona o bien placebo. En la segunda semana, la dosis asignada a cada paciente podía aumentarse hasta 0,30 mg/kg si el paciente había presentado 2 o menos de dos deposiciones hasta el día 8 del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate. En cualquier momento la dosis asignada a un paciente podía disminuirse, en base a la tolerancia del propio paciente. Se analizaron los datos de 133 pacientes (62 con bromuro de metilnaltrexona, 71 con placebo). Se utilizaron dos variables primarias: la primera variable fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de la primera dosis de medicación del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate y la segunda variable fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de, al menos, 2 de las cuatro primeras dosis de medicación del estudio y que no requirieran tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona tuvieron una tasa superior de efecto laxante en el plazo de las 4 horas desde la primera dosis (48%) que los pacientes tratados con placebo (16 %); $p < 0,0001$. Los pacientes

tratados con bromuro de metilnaltrexona también tuvieron unas tasas significativamente superiores de efecto laxante en el plazo de 4 horas tras al menos 2 de las 4 primeras dosis (52 %) que los pacientes tratados con placebo (9 %); $p < 0,0001$. No obstante, la consistencia de las heces no mejoró de forma importante en los pacientes que presentaban deposiciones blandas antes de iniciar el ensayo.

En ninguno de los dos estudios, hubo evidencias que sugieran que factores como la edad o el género afecten a la seguridad o a la eficacia. Los posibles efectos de la raza no se pudieron analizar debido a que los estudios se realizaron en población predominantemente caucasiana (88 %).

La duración de la respuesta se demostró en el ensayo 302, en el que la tasa de respuesta de efecto laxante fue constante desde la dosis 1 hasta la dosis 7 a lo largo del periodo doble ciego de 2 semanas.

También se demostró la eficacia y seguridad de la metilnaltrexona en un tratamiento abierto administrado desde el Día 2 hasta la Semana 4 en el estudio 301, y en dos estudios de extensión abiertos (301EXT y 302EXT) en los que se administró bromuro de metilnaltrexona a demanda durante un periodo de hasta 4 meses (sólo 8 pacientes continuaron hasta los 4 meses). En los estudios abiertos 301, 301EXT y 302EXT, un total de 136; 21 y 82 pacientes respectivamente, recibieron al menos una dosis. Relistor se administró cada 3,2 días (mediana del intervalo entre las dosis, con unos extremos de 1 y 39 días).

La tasa de respuesta de efecto laxante se mantuvo a lo largo de los estudios de extensión en los pacientes que continuaron el tratamiento.

En estos ensayos clínicos, no hubo una relación significativa entre la dosis de opioides en el momento inicial del estudio y la respuesta de efecto laxante en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona. Además, la mediana de la dosis diaria de opioides no varió significativamente respecto a las dosis iniciales ni en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona ni en los tratados con placebo. Tampoco hubo cambios clínicamente relevantes en los valores obtenidos en las escalas de dolor respecto a los obtenidos antes del tratamiento ni en los pacientes tratados con metilnaltrexona ni en los tratados con placebo.

Efecto sobre la repolarización cardiaca

En un estudio electrocardiográfico doble ciego, aleatorizado, con diseño en grupos paralelos y en el que se administraron dosis únicas subcutáneas de bromuro de metilnaltrexona (0,15; 0,30 y 0,50 mg/kg) en 207 voluntarios sanos, no se observó señal alguna de prolongación del intervalo QT/QTc ni de efectos sobre los parámetros ECG secundarios o sobre la morfología de las ondas comparando con los resultados obtenidos con placebo y con un control activo (moxifloxacino 400 mg por vía oral).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La metilnaltrexona se absorbe rápidamente, observándose su concentración máxima ($C_{\max}$) aproximadamente 0,5 horas después de su administración subcutánea. La $C_{\max}$ y el área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo (AUC) aumentan de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg. La biodisponibilidad absoluta de una dosis subcutánea de 0,30 mg/kg frente a una dosis intravenosa de 0,30 mg/kg es del 82 %.

Distribución

La metilnaltrexona tiene una distribución tisular moderada. El volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) es de aproximadamente 1,1 l/kg. La metilnaltrexona se une mínimamente a las proteínas del plasma humano (del 11,0 % al 15,3 %) tal y como se ha determinado en un estudio de diálisis de equilibrio.

Biotransformación

La metilnaltrexona se metaboliza de forma moderada en humanos. Esta conclusión se apoya en la cantidad de metabolitos de la metilnaltrexona recuperados en las excretas. La principal vía metabólica parece ser su conversión a los isómeros metil-6-naltrexol y a sulfato de metilnaltrexona. Cada uno de los isómeros metil-6-naltrexol presenta una actividad antagonista algo menor que la del compuesto original, y muestra un bajo nivel en plasma, que supone, aproximadamente, un 8 % de los productos relacionados con el medicamento. En cuanto al sulfato de metilnaltrexona es un metabolito inactivo, presente en plasma a un nivel de aproximadamente el 25 % de los productos relacionados con el medicamento. La N-desmetilación de la metilnaltrexona para producir naltrexona no es significativa, suponiendo el 0,06 % de la dosis administrada.

Eliminación

La metilnaltrexona se elimina principalmente como medicamento inalterado. Aproximadamente la mitad de la dosis se excreta en la orina y algo menos en las heces. La semivida ($t_{1/2}$) de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática de grado leve a moderado sobre la exposición sistémica a la metilnaltrexona se ha estudiado en 8 sujetos, de clases A y B de Child-Pugh, comparados con sujetos sanos. Los resultados no mostraron efecto significativo de la insuficiencia hepática sobre el AUC o la C_{max} de la metilnaltrexona. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de la metilnaltrexona.

Insuficiencia renal

En un estudio en voluntarios con diversos grados de insuficiencia renal que recibieron una dosis única de 0,30 mg/kg de metilnaltrexona, la insuficiencia renal tuvo un marcado efecto sobre la excreción renal de la metilnaltrexona. La eliminación renal de la metilnaltrexona disminuyó según aumentaba el grado de insuficiencia renal. La insuficiencia renal grave redujo el aclaramiento renal de la metilnaltrexona entre 8 a 9 veces; sin embargo, ello sólo conllevó un aumento de 2 veces en la exposición total a la metilnaltrexona (AUC). La C_{max} no cambió significativamente. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal terminal que precisaran diálisis.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en la población pediátrica (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

En un estudio dirigido a comparar los perfiles farmacocinéticos a dosis únicas y repetidas de 24 mg de metilnaltrexona intravenosa en sujetos sanos, tanto jóvenes (18 a 45 años, $n = 10$) como de edad avanzada (65 o más años, $n = 10$), se concluyó que el efecto de la edad sobre la exposición a la metilnaltrexona es menor. Las medias de los valores de C_{max} y AUC en estado de equilibrio en los sujetos de edad avanzada fueron de 545 ng/ml y 412 ng·h/ml respectivamente, es decir, aproximadamente un 8,1 % y 20 % superiores a los obtenidos en sujetos jóvenes. Por tanto, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en función de la edad.

Género

No se han observado diferencias significativas entre sexos.

Peso

Un análisis integrado de los datos farmacocinéticos indicó que la exposición a la metilnaltrexona ajustada según la dosis en mg/kg aumentaba a medida que aumentaba el peso corporal. Así, la exposición media a una dosis de 0,15 mg/kg metilnaltrexona en un intervalo de peso de 38 a 114 kg fue de 179 ng·h/ml (extremos, 139 y 240). Esta exposición obtenida con la dosis de 0,15 mg/kg puede alcanzarse con un ajuste de la dosis basado en un rango de peso, es decir, utilizando una dosis de 8 mg

en los pacientes con pesos comprendidos entre 38 y menos de 62 kg y utilizando una dosis de 12 mg en los pacientes con pesos comprendidos entre 62 y 114 kg, logrando así una exposición media de 187 ng•h/ml (extremos, 148 y 220). Además, el análisis mostró que la administración de una dosis de 8 mg en pacientes con pesos comprendidos entre 38 y menos de 62 kg y una dosis de 12 mg en pacientes con pesos comprendidos entre 62 y 114 kg equivalía a unas dosis medias de 0,16 mg/kg (extremos, 0,21 y 0,13) y 0,16 mg/kg (extremos, 0,19 y 0,11), respectivamente, de acuerdo a la distribución de pesos de los pacientes participantes en los estudios 301 y 302.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no sugieren que haya ningún riesgo especial para el ser humano en base a los resultados obtenidos de los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En algunos estudios no clínicos se observaron efectos cardiacos en perros (prolongación de los potenciales de acción en fibras de Purkinje o prolongación del intervalo QTc). Se desconoce el mecanismo de este efecto; no obstante, no parece que en él intervenga el canal de potasio cardiaco humano (hERG).

La administración de inyecciones subcutáneas de 150 mg/kg/día de Relistor disminuyó la fertilidad en ratas. Una dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [AUC] en humanos con dosis subcutánea de 0,3 mg/kg) no afectó a la fertilidad o a la conducta reproductora general.

No hubo evidencia de teratogenia ni en ratas ni en conejos. La administración de inyecciones subcutáneas de 150/100 mg/kg/día de Relistor a ratas produjo una disminución del peso de las crías; dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [AUC] en humanos con dosis subcutánea de 0,3 mg/kg) no ejerció efecto sobre la dilatación o el parto, ni tampoco sobre la supervivencia o el desarrollo de las crías.

El bromuro de metilnaltrexona se excreta en la leche de ratas en periodo de lactancia.

Se han realizado estudios en ratas y perros jóvenes. Después de la administración de bromuro de metilnaltrexona en inyección intravenosa, las ratas jóvenes mostraron ser más sensibles, a la toxicidad relacionada con la metilnaltrexona, que las adultas. Tras la administración intravenosa de bromuro de metilnaltrexona en ratas jóvenes durante 13 semanas, se produjeron signos adversos clínicos (convulsiones y dificultad para respirar) a dosis (≥ 3 mg/kg/día) y exposiciones (5,4 veces la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg) menores que las que causaban toxicidad similar en ratas adultas (20 mg/kg/día). No se produjeron efectos adversos en ratas jóvenes a 1 mg/kg/día o en adultos a 5 mg/kg/día (1,6 veces y 7,8 veces, respectivamente, la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg).

Tras la administración intravenosa de bromuro de metilnaltrexona durante 13 semanas, se observó una toxicidad relacionada con la metilnaltrexona similar en perros jóvenes y adultos. En perros jóvenes y adultos a los que se les administró bromuro de metilnaltrexona 20 mg/kg/día, se observaron signos clínicos de toxicidad del SNC y prolongación del intervalo QTc. No se produjeron efectos adversos ni en perros jóvenes ni adultos a dosis de 5 mg/kg/día (44 veces la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico

Edetato de sodio y calcio

Clorhidrato de glicina

Agua para inyección

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Periodo de validez tras su reconstitución en la jeringa:

Debido a la fotosensibilidad del principio activo (sensibilidad a la luz), la solución para inyección debe utilizarse dentro de las 24 horas siguientes a su reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Mantener el vial en el envase para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación del medicamento reconstituido en la jeringa, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial transparente, de vidrio extrablanco de tipo I, de un sólo uso, tapón de goma de butilo gris, y sello exterior de aluminio con tapa de tipo flip-off.

Cada vial contiene 0,6 ml de solución inyectable.

Tamaños de envases de:

1 vial; o

2 viales con 2 jeringas para inyección estériles de 1 ml con aguja para inyección retráctil y 4 torundas impregnadas en alcohol; o

7 viales con 7 jeringas para inyección estériles de 1 ml con aguja para inyección retráctil y 14 torundas impregnadas en alcohol; o

2 viales con 2 jeringas para inyección estériles de 1 ml con aguja para inyección con protector de seguridad y 4 torundas impregnadas en alcohol; o

7 viales con 7 jeringas para inyección estériles de 1 ml con aguja para inyección con protector de seguridad y 14 torundas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

EU/1/08/463/012

EU/1/08/463/013

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02 Julio 2008

Fecha de la última renovación: 27 Mayo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 8 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 8 mg de bromuro de metilnaltrexona. Un ml de solución contiene 20 mg de bromuro de metilnaltrexona.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a amarillo claro, esencialmente libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Relistor está indicado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides cuando la respuesta a la terapia laxante no ha resultado suficiente en pacientes adultos de 18 años de edad o mayores.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con dolor crónico (excepto pacientes con enfermedad avanzada que reciben tratamiento paliativo)

La dosis recomendada de bromuro de metilnaltrexona es de 12 mg (0,6 mg de solución) administrada por vía subcutánea, a demanda, como mínimo 4 veces a la semana y como máximo una vez al día (7 dosis a la semana).

En estos pacientes, el tratamiento con laxantes habituales se debe interrumpir al iniciar el tratamiento con Relistor (ver sección 5.1).

La jeringa precargada con 8 mg de Relistor solo debe utilizarse para tratar a estos pacientes cuando las circunstancias médicas requieran una reducción de la dosis a 8 mg (0,4 ml de solución), ver Poblaciones especiales.

Estreñimiento inducido por opioides adultos en pacientes con enfermedad avanzada (pacientes que reciben tratamiento paliativo)

La dosis recomendada de bromuro de metilnaltrexona es de 8 mg (0,4 ml de solución) (para los pacientes que pesen entre 38 y 61 kg) o 12 mg (0,6 ml de solución) (para los pacientes que pesen entre 62 y 114 kg).

La pauta de dosificación recomendada es la administración de una sola dosis en días alternos, aunque también se podría administrar a intervalos mayores, según se precise clínicamente.

Únicamente en caso de que no se haya producido respuesta (no haya habido deposición) a la dosis del día anterior, se pueden administrar dos dosis consecutivas, separadas por un intervalo de 24 horas.

Los pacientes con peso menor de 38 kg o mayor de 114 kg, deben utilizar Relistor viales ya que, con la jeringa precargada, la dosis (mg/kg) recomendada no puede administrarse de forma exacta.

En pacientes que reciben tratamiento paliativo, Relistor se añade al tratamiento laxante habitual (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda realizar ajuste de dosis en función de la edad del paciente (ver Sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), la dosis de Relistor debe reducirse de 12 a 8 mg (0,4 ml de solución) para pacientes que pesen entre 62 y 114 kg. Los pacientes con insuficiencia renal grave con un peso que no se encuentre incluido en el rango de 62 a 114 kg deberán reducir su dosis (mg/kg) en un 50 % (ver la sección 5.2). Estos pacientes deben utilizar la presentación de Relistor en viales y no en jeringa precargada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, por lo que no se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2).

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha reestablecido la seguridad y eficacia de bromuro de metilnaltrexona en menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Relistor se administra mediante inyección subcutánea.

Se recomienda cambiar los puntos de inyección. No debe inyectarse en zonas en las que la piel esté sensible, presente hematomas, esté enrojecida o dura. Deben evitarse las zonas con cicatrices o estrías.

Las tres zonas del cuerpo recomendadas para administrar la inyección de Relistor son los muslos, el abdomen y la parte superior de los brazos.

Relistor puede inyectarse con independencia de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se encuentra contraindicado el uso del bromuro de metilnaltrexona en pacientes que presenten o que puedan presentar obstrucción gastrointestinal mecánica, pacientes con alto riesgo de obstrucción recurrente o pacientes con abdomen agudo quirúrgico, debido al riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Gravedad y empeoramiento de los síntomas

Se debe indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma grave, persistente y/o de empeoramiento.

Se debe avisar a los pacientes de que, en caso de que se produzca una diarrea severa o persistente durante el tratamiento, deben suspender el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona y consultar con su médico.

Estreñimiento no asociado al uso de opioides

Sólo se ha estudiado la actividad del bromuro de metilnaltrexona en pacientes con estreñimiento inducido por opioides. Por tanto, Relistor no debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con estreñimiento que no esté relacionado con el uso de opioides.

Producción rápida de deposiciones

Los datos de los ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona puede producir rápidamente una deposición (como media, en el plazo de 30 a 60 minutos).

Duración del tratamiento

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada

En los ensayos clínicos, no se ha estudiado el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona en pacientes adultos con enfermedad avanzada durante más de 4 meses, por lo que este se debe administrar durante un período limitado (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática o renal

No se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en pacientes con insuficiencia hepática grave o con insuficiencia renal terminal que precisen diálisis (ver sección 4.2).

Enfermedades digestivas y perforación gastroduodenal

Utilizar bromuro de metilnaltrexona con precaución en pacientes con conocimiento o con sospechas de lesiones del tubo digestivo.

No se ha estudiado el uso de bromuro de metilnaltrexona en pacientes con colostomía, catéter peritoneal, enfermedad diverticular activa o impactación fecal. Por lo tanto, Relistor sólo se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Se han notificado, en el período posterior a la autorización, casos de perforación gastrointestinal (GI) en pacientes tras el uso de bromuro de metilnaltrexona, en condiciones que pueden estar asociadas con la reducción de la integridad estructural localizada o difusa de la pared del tracto gastrointestinal (p.ej., enfermedad de úlcera péptica, pseudobstrucción colónica (Síndrome de Ogilvie), enfermedad diverticular, neoplasias infiltrativas del tracto gastrointestinal o metástasis peritoneal). Se debe tener en cuenta el perfil riesgo-beneficio en general, cuando se utiliza bromuro de metilnaltrexona en pacientes con estas condiciones o con otras condiciones que pudieran alterar la integridad de la pared del tracto gastrointestinal (p.ej., enfermedad de Crohn). Se debe monitorizar a los pacientes que presenten dolor abdominal intenso, persistente o empeoramiento de dicho dolor. Si estos síntomas ocurriesen, se debe interrumpir el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona.

Abstinencia de Opiáceos

En pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona se han dado síntomas relacionados con la retirada de opioides, entre los que se incluyen hiperhidrosis, escalofríos, vómitos, dolor abdominal, palpitaciones y rubor.

Los pacientes que sufren alteraciones de la barrera hematoencefálica pueden sufrir un riesgo mayor de síndrome de abstinencia de opiáceos y/o en la reducción de la analgesia. Esto se debe tener en cuenta cuando se prescribe bromuro de metilnaltrexona a estos pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La metilnaltrexona no afecta a la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las isozimas del citocromo P450 (CYP). La metilnaltrexona se metaboliza mínimamente por las isozimas del sistema CYP. Los estudios de metabolismo del fármaco *in vitro* sugieren que la metilnaltrexona no inhibe la actividad de CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4, sin embargo, es un inhibidor débil del metabolismo de un sustrato “tipo” de CYP2D6. En un ensayo clínico de interacción con otros medicamentos realizado en varones adultos sanos, una dosis subcutánea de 0,3 mg/kg de metilnaltrexona no afectó de forma significativa al metabolismo de dextrometorfano, que es un sustrato de CYP2D6.

La posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas relacionadas con el sistema de transporte catiónico (OCT) entre la metilnaltrexona y un inhibidor de OCT se ha estudiado en 18 sujetos sanos; para ello, se compararon los perfiles farmacocinéticos de una dosis única de metilnaltrexona antes y después de la administración repetida de dosis de 400 mg de cimetidina. El aclaramiento renal de la metilnaltrexona disminuyó tras la administración de dosis repetidas de cimetidina (de 31 l/h a 18 l/h), lo que, sin embargo, resultó en una pequeña disminución de su aclaramiento total (de 107 l/h a 95 l/h). En consecuencia, no se observaron cambios notables en el AUC ni en la C_{max} de la metilnaltrexona ni antes ni después de la administración de dosis repetidas de cimetidina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso del bromuro de metilnaltrexona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Bromuro de metilnaltrexona no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de metilnaltrexona se excreta en la leche humana. Los estudios en animales han mostrado que el bromuro de metilnaltrexona se elimina en la leche. Por tanto, la decisión de continuar o suspender la lactancia materna o de continuar o suspender el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona, debe tomarse tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con bromuro de metilnaltrexona para la madre.

Fertilidad

Las inyecciones de Relistor por vía subcutánea en dosis de 150 mg/kg/día redujeron la fertilidad en ratas. Dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [ABC] en humanos en una dosis de 0,3 mg/kg por vía subcutánea) no afectaron a la fertilidad ni a la función reproductora general.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bromuro de metilnaltrexona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

No obstante, el tratamiento puede producir mareos, lo que podría afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes recogidas de todos los pacientes expuestos al bromuro de metilnaltrexona en todas las fases de los estudios controlados con placebo fueron: dolor abdominal, náuseas, diarrea y flatulencia. Por lo general, estas reacciones adversas fueron leves o moderadas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se puede estimar a partir de la información disponible). A continuación se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de intensidad dentro de cada grupo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Mareos

Frecuentes: Síntomas similares a los del síndrome de abstinencia de opioides (como escalofríos, temblor, rinorrea, piloerección, sofocos, palpitaciones, hiperhidrosis, vómitos, dolor abdominal)

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: Perforación gastroduodenal (ver sección 4.4)

Frecuentes: Vómitos

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas, flatulencia, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (ej., escozor, quemazón, dolor, enrojecimiento, edema)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos se observaron casos de hipotensión ortostática asociada con una dosis de 0,64 mg/kg administrada como bolo intravenoso.

En caso de que se produzca una sobredosis, se monitorizará la aparición de signos y síntomas de hipotensión ortostática y, en caso de que dichos signos/síntomas aparezcan, se contactará con un médico. Si procede, se instaurará el tratamiento pertinente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Laxantes, antagonistas periféricos del receptor opioide, código ATC: A06AH01

Mecanismo de acción

El bromuro de metilnaltrexona es un antagonista selectivo de la unión de los opioides a los receptores μ . Los estudios *in vitro* han mostrado que la metilnaltrexona es un antagonista de los receptores opioides μ (constante de inhibición $[K_i] = 28 \text{ nM}$), que presenta una potencia de inhibición 8 veces

menor por los receptores opioides kappa ($K_i = 230$ nM) y una afinidad mucho más reducida por los receptores opioides delta.

Como amina cuaternaria, la capacidad de la metilnaltrexona para atravesar la barrera hematoencefálica es reducida. Esto permite que la metilnaltrexona actúe como antagonista de los receptores opioides mu periféricos, en tejidos como el tubo digestivo, sin alterar el efecto analgésico de los opioides en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con dolor crónico no asociado a cáncer (dosis de 12 mg)

La eficacia y la seguridad del bromuro de metilnaltrexona en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor crónico no asociado a cáncer se demostró en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio 3356). En este estudio, la media de edad de los pacientes incluidos fue de 49 años (extremos 23 y 83) y el 60 % eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaban un diagnóstico principal de raquialgia.

El estudio 3356 comparó pautas terapéuticas de 4 semanas de 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día y 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos con placebo. Al período doble ciego de 4 semanas siguió un período sin enmascaramiento de 8 semanas durante el cual el bromuro de metilnaltrexona debía usarse a demanda, pero con una frecuencia no superior a 1 vez al día. Un total de 460 pacientes (bromuro de metilnaltrexona 12 mg una vez al día, $n=150$, bromuro de metilnaltrexona 12 mg a días alternos, $n=148$, placebo, $n=162$) fueron tratados en el periodo doble ciego. Los pacientes presentaban antecedentes de dolor crónico no asociado a cáncer y estaban tomando opioides en dosis estables de un mínimo de 50 mg de equivalentes de morfina por vía oral al día. Los pacientes padecían estreñimiento inducido por opioides (<3 deposiciones sin medicación de rescate a la semana durante el período de selección). Se pidió a los pacientes que interrumpieran completamente la terapia laxante anterior.

El primer criterio principal de valoración era la proporción de pacientes con deposición sin medicación de rescate (DSMR) en el plazo de 4 horas tras la administración de la primera dosis y el segundo criterio principal de valoración era el porcentaje de inyecciones activas que generaban DSMR en el plazo de 4 horas durante la fase doble ciego. Una DSMR se definió como una deposición producida sin uso de laxantes durante las 24 horas anteriores.

La proporción de pacientes con DSMR en las 4 horas posteriores a la administración de la primera dosis fue del 34,2 % en el grupo de bromuro de metilnaltrexona combinado, en comparación con el 9,9 % en el grupo de placebo ($p<0,001$). El porcentaje medio de bromuro de metilnaltrexona que generaba DSMR en el plazo de 4 horas fue del 28,9 % y el 30,2 % respectivamente para los grupos de dosis de una vez al día y a días alternos, en comparación con el 9,4 % y el 9,3 % respectivamente para el régimen de placebo correspondiente ($p<0,001$).

El principal criterio de valoración secundario de cambio medio ajustado desde el inicio en DSMR semanales fue 3,1 en el grupo de tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día; 2,1 en el grupo de tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos; y 1,5 en el grupo de tratamiento con placebo durante el período doble ciego de 4 semanas. La diferencia de 1,6 DSMR a la semana entre el tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día y el tratamiento con placebo es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y clínicamente significativa.

Otro criterio de valoración secundario evaluado fue la proporción de pacientes con ≥ 3 DSMR a la semana durante la fase doble ciego de 4 semanas. Este resultado se observó en el 59 % de los pacientes del grupo que recibía tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día ($p<0,001$ en comparación con placebo), el 61 % de los pacientes que lo recibían a días alternos ($p<0,001$ en comparación con placebo), y el 38 % de los pacientes tratados con el placebo. Un análisis complementario evaluó el porcentaje de pacientes que lograron ≥ 3 DSMR completas a la semana y un incremento de ≥ 1 DSMR completa a la semana en al menos 3 de las 4 semanas de tratamiento. Este

resultado se observó en un 28,7 % de los pacientes del grupo tratado con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día ($p<0,001$ en comparación con placebo), el 14,9 % de los pacientes del grupo tratado con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos ($p=0,012$ en comparación con placebo), y el 6,2 % de los pacientes tratados con el placebo.

No se observaron indicios de un efecto diferencial de sexo sobre el perfil de seguridad y eficacia. El efecto sobre la raza no pudo analizarse debido a que la población del estudio era predominantemente caucásica (90 %). La mediana de dosis de opioides diaria no varió significativamente con respecto al inicio ni en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona ni en los pacientes tratados con el placebo.

No se observaron cambios clínicamente significativos con respecto al inicio en las puntuaciones de dolor en pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona y en pacientes tratados con el placebo.

En ensayos clínicos no se ha evaluado el uso de bromuro de metilnaltrexona para tratar el estreñimiento inducido por opioides durante más de 48 semanas.

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada

La eficacia y la seguridad del bromuro de metilnaltrexona en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes en tratamiento paliativo se demostró en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En estos estudios, la media de edad de los pacientes incluidos fue de 68 años (extremos 21 y 100) y el 51 % eran mujeres. En ambos estudios, los pacientes presentaban una enfermedad terminal avanzada y una esperanza de vida limitada, teniendo la mayoría un diagnóstico principal de cáncer incurable; los otros diagnósticos principales fueron EPOC/enfisema en fase terminal, enfermedad cardiovascular/insuficiencia cardíaca, enfermedad de Alzheimer/demencia, VIH/SIDA u otras enfermedades avanzadas. Antes de la inclusión en el ensayo, los pacientes presentaban un estreñimiento inducido por opioides, definido como menos de 3 deposiciones en la semana anterior o sin deposiciones durante más de 2 días.

En el ensayo clínico 301 se comparó una dosis única subcutánea administrada en doble ciego, de 0,15 mg/kg o 0,3 mg/kg de bromuro de metilnaltrexona frente a placebo. A la administración en doble ciego de la dosis le siguió una fase abierta de seguimiento de 4 semanas de duración, en la que podía utilizarse bromuro de metilnaltrexona según se necesitara pero nunca con una frecuencia mayor a 1 dosis cada 24 horas. A lo largo de los periodos doble ciego y abierto del estudio, los pacientes se mantuvieron con su régimen laxante habitual. En el periodo en doble ciego se incluyeron y recibieron tratamiento un total de 154 pacientes (47 con bromuro de metilnaltrexona 0,15 mg/kg, 55 con 0,3 mg/kg, 52 con placebo). La variable primaria del ensayo fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de la medicación del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona tuvieron una tasa significativamente superior de efecto laxante en el plazo de las 4 horas siguientes a la dosis en doble ciego (el 62 % con 0,15 mg/kg y el 58 % con 0,3 mg/kg) que los pacientes tratados con placebo (el 14 %); $p<0,0001$ para cada dosis frente al placebo).

En el ensayo clínico 302 se comparó la administración en doble ciego de dosis subcutáneas de bromuro de metilnaltrexona administradas cada dos días durante un periodo total de 2 semanas frente a placebo. Durante la primera semana (días 1, 3, 5, 7), los pacientes recibieron 0,15 mg/kg de bromuro de metilnaltrexona o bien placebo. En la segunda semana, la dosis asignada a cada paciente podía aumentarse hasta 0,30 mg/kg si el paciente había presentado 2 o menos de dos deposiciones hasta el día 8 del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate. En cualquier momento la dosis asignada a un paciente podía disminuirse, en base a la tolerancia del propio paciente. Se analizaron los datos de 133 pacientes (62 con bromuro de metilnaltrexona, 71 con placebo). Se utilizaron dos variables primarias: la primera variable fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de la primera dosis de medicación del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate y la segunda variable fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de, al menos, 2 de las cuatro primeras dosis de medicación del estudio y que no requirieran tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona tuvieron una tasa superior de efecto laxante en el plazo de las 4 horas

desde la primera dosis (48 %) que los pacientes tratados con placebo (16 %); $p < 0,0001$. Los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona también tuvieron unas tasas significativamente superiores de efecto laxante en el plazo de 4 horas tras al menos 2 de las 4 primeras dosis (52 %) que los pacientes tratados con placebo (9 %); $p < 0,0001$. No obstante, la consistencia de las heces no mejoró de forma importante en los pacientes que presentaban deposiciones blandas antes de iniciar el ensayo.

En ninguno de los dos estudios, hubo evidencias que sugieran que factores como la edad o el género afecten a la seguridad o a la eficacia. Los posibles efectos de la raza no se pudieron analizar debido a que los estudios se realizaron en población predominantemente caucasiana (88 %).

La duración de la respuesta se demostró en el ensayo 302, en el que la tasa de respuesta de efecto laxante fue constante desde la dosis 1 hasta la dosis 7 a lo largo del periodo doble ciego de 2 semanas.

También se demostró la eficacia y seguridad de la metilnaltrexona en un tratamiento abierto administrado desde el Día 2 hasta la Semana 4 en el estudio 301, y en dos estudios de extensión abiertos (301EXT y 302EXT) en los que se administró bromuro de metilnaltrexona a demanda durante un periodo de hasta 4 meses (sólo 8 pacientes continuaron hasta los 4 meses). En los estudios abiertos 301, 301EXT y 302EXT, un total de 136; 21 y 82 pacientes respectivamente, recibieron al menos una dosis. Relistor se administró cada 3,2 días (mediana del intervalo entre las dosis, con unos extremos de 1 y 39 días).

La tasa de respuesta de efecto laxante se mantuvo a lo largo de los estudios de extensión en los pacientes que continuaron el tratamiento.

En estos ensayos clínicos, no hubo una relación significativa entre la dosis de opioides en el momento inicial del estudio y la respuesta de efecto laxante en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona. Además, la mediana de la dosis diaria de opioides no varió significativamente respecto a las dosis iniciales ni en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona ni en los tratados con placebo. Tampoco hubo cambios clínicamente relevantes en los valores obtenidos en las escalas de dolor respecto a los obtenidos antes del tratamiento ni en los pacientes tratados con metilnaltrexona ni en los tratados con placebo.

Efecto sobre la repolarización cardiaca

En un estudio electrocardiográfico doble ciego, aleatorizado, con diseño en grupos paralelos y en el que se administraron dosis únicas subcutáneas de bromuro de metilnaltrexona (0,15; 0,30 y 0,50 mg/kg) en 207 voluntarios sanos, no se observó señal alguna de prolongación del intervalo QT/QTc ni de efectos sobre los parámetros ECG secundarios o sobre la morfología de las ondas comparando con los resultados obtenidos con placebo y con un control activo (moxifloxacino 400 mg por vía oral).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La metilnaltrexona se absorbe rápidamente, observándose su concentración máxima ($C_{\max}$) aproximadamente 0,5 horas después de su administración subcutánea. La $C_{\max}$ y el área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo (AUC) aumentan de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg. La biodisponibilidad absoluta de una dosis subcutánea de 0,30 mg/kg frente a una dosis intravenosa de 0,30 mg/kg es del 82 %.

Distribución

La metilnaltrexona tiene una distribución tisular moderada. El volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) es de aproximadamente 1,1 l/kg. La metilnaltrexona se une mínimamente a las

proteínas del plasma humano (del 11,0 % al 15,3 %) tal y como se ha determinado en un estudio de diálisis de equilibrio.

Biotransformación

La metilnaltrexona se metaboliza de forma moderada en humanos. Esta conclusión se apoya en la cantidad de metabolitos de la metilnaltrexona recuperados en las excretas. La principal vía metabólica parece ser su conversión a los isómeros metil-6-naltrexol y a sulfato de metilnaltrexona. Cada uno de los isómeros metil-6-naltrexol presenta una actividad antagonista algo menor que la del compuesto original, y muestra un bajo nivel en plasma, que supone, aproximadamente, un 8 % de los productos relacionados con el medicamento. En cuanto al sulfato de metilnaltrexona es un metabolito inactivo, presente en plasma a un nivel de aproximadamente el 25 % de los productos relacionados con el medicamento. La N-desmetilación de la metilnaltrexona para producir naltrexona no es significativa, suponiendo el 0,06 % de la dosis administrada.

Eliminación

La metilnaltrexona se elimina principalmente como medicamento inalterado. Aproximadamente la mitad de la dosis se excreta en la orina y algo menos en las heces. La semivida ($t_{1/2}$) de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática de grado leve a moderado sobre la exposición sistémica a la metilnaltrexona se ha estudiado en 8 sujetos, de clases A y B de Child-Pugh, comparados con sujetos sanos. Los resultados no mostraron efecto significativo de la insuficiencia hepática sobre el AUC o la C_{max} de la metilnaltrexona. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de la metilnaltrexona.

Insuficiencia renal

En un estudio en voluntarios con diversos grados de insuficiencia renal que recibieron una dosis única de 0,30 mg/kg de metilnaltrexona, la insuficiencia renal tuvo un marcado efecto sobre la excreción renal de la metilnaltrexona. La eliminación renal de la metilnaltrexona disminuyó según aumentaba el grado de insuficiencia renal. La insuficiencia renal grave redujo el aclaramiento renal de la metilnaltrexona entre 8 a 9 veces; sin embargo, ello sólo conllevó un aumento de 2 veces en la exposición total a la metilnaltrexona (AUC). La C_{max} no cambió significativamente. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal terminal que precisaran diálisis.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en la población pediátrica (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

En un estudio dirigido a comparar los perfiles farmacocinéticos a dosis únicas y repetidas de 24 mg de metilnaltrexona intravenosa en sujetos sanos, tanto jóvenes (18 a 45 años, $n = 10$) como de edad avanzada (65 o más años, $n = 10$), se concluyó que el efecto de la edad sobre la exposición a la metilnaltrexona es menor. Las medias de los valores de C_{max} y AUC en estado de equilibrio en los sujetos de edad avanzada fueron de 545 ng/ml y 412 ng·h/ml respectivamente, es decir, aproximadamente un 8,1 % y 20 % superiores a los obtenidos en sujetos jóvenes. Por tanto, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en función de la edad.

Género

No se han observado diferencias significativas entre sexos.

Peso

Un análisis integrado de los datos farmacocinéticos indicó que la exposición a la metilnaltrexona ajustada según la dosis en mg/kg aumentaba a medida que aumentaba el peso corporal. Así, la

exposición media a una dosis de 0,15 mg/kg metilnaltrexona en un intervalo de peso de 38 a 114 kg fue de 179 ng•h/ml (extremos, 139 y 240). Esta exposición obtenida con la dosis de 0,15 mg/kg puede alcanzarse con un ajuste de la dosis basado en un rango de peso, es decir, utilizando una dosis de 8 mg en los pacientes con pesos comprendidos entre 38 y menos de 62 kg y utilizando una dosis de 12 mg en los pacientes con pesos comprendidos entre 62 y 114 kg, logrando así una exposición media de 187 ng•h/ml (extremos, 148 y 220). Además, el análisis mostró que la administración de una dosis de 8 mg en pacientes con pesos comprendidos entre 38 y menos de 62 kg y una dosis de 12 mg en pacientes con pesos comprendidos entre 62 y 114 kg equivalía a unas dosis medias de 0,16 mg/kg (extremos, 0,21 y 0,13) y 0,16 mg/kg (extremos, 0,19 y 0,11), respectivamente, de acuerdo a la distribución de pesos de los pacientes participantes en los estudios 301 y 302.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no sugieren que haya ningún riesgo especial para el ser humano en base a los resultados obtenidos de los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En algunos estudios no clínicos se observaron efectos cardiacos en perros (prolongación de los potenciales de acción en fibras de Purkinje o prolongación del intervalo QTc). Se desconoce el mecanismo de este efecto; no obstante, no parece que en él intervenga el canal de potasio cardiaco humano (hERG).

La administración de inyecciones subcutáneas de 150 mg/kg/día de Relistor disminuyó la fertilidad en ratas. Una dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [AUC] en humanos con dosis subcutánea de 0,3 mg/kg) no afectó a la fertilidad o a la conducta reproductora general.

No hubo evidencia de teratogenia ni en ratas ni en conejos. La administración de inyecciones subcutáneas de 150/100 mg/kg/día de Relistor a ratas produjo una disminución del peso de las crías; dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [AUC] en humanos con dosis subcutánea de 0,3 mg/kg) no ejerció efecto sobre la dilatación o el parto, ni tampoco sobre la supervivencia o el desarrollo de las crías.

El bromuro de metilnaltrexona se excreta en la leche de ratas en periodo de lactancia.

Se han realizado estudios en ratas y perros jóvenes. Después de la administración de bromuro de metilnaltrexona en inyección intravenosa, las ratas jóvenes mostraron ser más sensibles, a la toxicidad relacionada con la metilnaltrexona, que las adultas. Tras la administración intravenosa de bromuro de metilnaltrexona en ratas jóvenes durante 13 semanas, se produjeron signos adversos clínicos (convulsiones y dificultad para respirar) a dosis (≥ 3 mg/kg/día) y exposiciones (5,4 veces la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg) menores que las que causaban toxicidad similar en ratas adultas (20 mg/kg/día). No se produjeron efectos adversos en ratas jóvenes a 1 mg/kg/día o en adultos a 5 mg/kg/día (1,6 veces y 7,8 veces, respectivamente, la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg).

Tras la administración intravenosa de bromuro de metilnaltrexona durante 13 semanas, se observó una toxicidad relacionada con la metilnaltrexona similar en perros jóvenes y adultos. En perros jóvenes y adultos a los que se les administró bromuro de metilnaltrexona 20 mg/kg/día, se observaron signos clínicos de toxicidad del SNC y prolongación del intervalo QTc. No se produjeron efectos adversos ni en perros jóvenes ni adultos a dosis de 5 mg/kg/día (44 veces la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Edetato de sodio y calcio
Clorhidrato de glicina

Agua para inyección
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada jeringa precargada contiene 0,4 ml de solución inyectable.

Jeringa precargada de vidrio transparente tipo I con aguja de acero inoxidable, émbolo de plástico y tapa de aguja rígida de polipropileno.

Tamaños de envase de 4, 7, 8 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02 Julio 2008
Fecha de la última renovación: 27 Mayo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona
Un ml de solución contiene 20 mg de bromuro de metilnaltrexona.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).
Solución transparente, de incolora a amarillo claro, esencialmente libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Relistor está indicado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides cuando la respuesta a la terapia laxante no ha resultado suficiente en pacientes adultos de 18 años de edad o mayores.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con dolor crónico (excepto pacientes con enfermedad avanzada que reciben tratamiento paliativo)

La dosis recomendada de bromuro de metilnaltrexona es de 12 mg (0,6 mg de solución) administrada por vía subcutánea, a demanda, como mínimo 4 veces a la semana y como máximo una vez al día (7 dosis a la semana).

En estos pacientes, el tratamiento con laxantes habituales se debe interrumpir al iniciar el tratamiento con Relistor (ver sección 5.1).

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada (pacientes que reciben tratamiento paliativo)

La dosis recomendada de bromuro de metilnaltrexona es de 8 mg (0,4 ml de solución) (para los pacientes que pesen entre 38 y 61 kg) o 12 mg (0,6 ml de solución) (para los pacientes que pesen entre 62 y 114 kg).

La pauta de dosificación recomendada es la administración de una sola dosis en días alternos, aunque también se podría administrar a intervalos mayores, según se precise clínicamente.

Únicamente en caso de que no se haya producido respuesta (no haya habido deposición) a la dosis del día anterior, se pueden administrar dos dosis consecutivas, separadas por un intervalo de 24 horas.

Los pacientes con peso menor de 38 kg o mayor de 114 kg, deben utilizar Relistor viales ya que, con la jeringa precargada, la dosis (mg/kg) recomendada no puede administrarse de forma exacta.

En pacientes que reciben tratamiento paliativo, Relistor se añade al tratamiento laxante habitual (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda realizar ajuste de dosis en función de la edad del paciente (ver Sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), la dosis de Relistor debe reducirse de 12 a 8 mg (0,4 ml de solución) para pacientes que pesen entre 62 y 114 kg. Los pacientes con insuficiencia renal grave con un peso que no se encuentre incluido en el rango de 62 a 114 kg deberán reducir su dosis (mg/kg) en un 50 % (ver la sección 5.2). Estos pacientes deben utilizar la presentación de Relistor en viales y no en jeringa precargada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, por lo que no se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2).

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha reestablecido la seguridad y eficacia de bromuro de metilnaltrexona en menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Relistor se administra mediante inyección subcutánea.

Se recomienda cambiar los puntos de inyección. No debe inyectarse en zonas en las que la piel esté sensible, presente hematomas, esté enrojecida o dura. Deben evitarse las zonas con cicatrices o estrías.

Las tres zonas del cuerpo recomendadas para administrar la inyección de Relistor son los muslos, el abdomen y la parte superior de los brazos.

Relistor puede inyectarse con independencia de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se encuentra contraindicado el uso del bromuro de metilnaltrexona en pacientes que presenten o que puedan presentar obstrucción gastrointestinal mecánica, pacientes con alto riesgo de obstrucción recurrente o pacientes con abdomen agudo quirúrgico, debido al riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Gravedad y empeoramiento de los síntomas

Se debe indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma grave, persistente y/o de empeoramiento.

Se debe avisar a los pacientes de que, en caso de que se produzca una diarrea severa o persistente durante el tratamiento, deben suspender el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona y consultar con su médico.

Estreñimiento no asociado al uso de opioides

Solo se ha estudiado la actividad del bromuro de metilnaltrexona en pacientes con estreñimiento inducido por opioides. Por tanto, Relistor no debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con estreñimiento que no esté relacionado con el uso de opioides.

Producción rápida de deposiciones

Los datos de los ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona puede producir rápidamente una deposición (como media, en el plazo de 30 a 60 minutos).

Duración del tratamiento

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada

En los ensayos clínicos, no se ha estudiado el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona en pacientes adultos con enfermedad avanzada durante más de 4 meses, por lo que este se debe administrar durante un período limitado (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática o renal

No se recomienda la utilización de bromuro de metilnaltrexona en pacientes con insuficiencia hepática grave o con insuficiencia renal terminal que precisen diálisis (ver sección 4.2).

Enfermedades digestivas y perforación gastroduodenal

Utilizar bromuro de metilnaltrexona con precaución en pacientes con conocimiento o con sospechas de lesiones del tubo digestivo.

No se ha estudiado el uso de bromuro de metilnaltrexona en pacientes con colostomía, catéter peritoneal, enfermedad diverticular activa o impactación fecal. Por lo tanto, Relistor sólo se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Se han notificado, en el período posterior a la autorización, casos de perforación gastrointestinal (GI) en pacientes tras el uso de bromuro de metilnaltrexona, en condiciones que pueden estar asociadas con la reducción de la integridad estructural localizada o difusa de la pared del tracto gastrointestinal (p.ej., enfermedad de úlcera péptica, pseudobstrucción colónica (Síndrome de Ogilvie), enfermedad diverticular, neoplasias infiltrativas del tracto gastrointestinal o metástasis peritoneal). Se debe tener en cuenta el perfil riesgo-beneficio en general, cuando se utiliza bromuro de metilnaltrexona en pacientes con estas condiciones o con otras condiciones que pudieran alterar la integridad de la pared del tracto gastrointestinal (p.ej., enfermedad de Crohn). Se debe monitorizar a los pacientes que presenten dolor abdominal intenso, persistente o empeoramiento de dicho dolor. Si estos síntomas ocurriesen, se debe interrumpir el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona.

Abstinencia de Opiáceos

En pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona se han dado síntomas relacionados con la retirada de opioides, entre los que se incluyen hiperhidrosis, escalofríos, vómitos, dolor abdominal, palpitaciones y rubor.

Los pacientes que sufren alteraciones de la barrera hematoencefálica pueden sufrir un riesgo mayor de síndrome de abstinencia a opiáceos y/o en la reducción de la analgesia. Esto se debe tener en cuenta cuando se prescribe bromuro de metilnaltrexona a estos pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La metilnaltrexona no afecta a la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las isozimas del citocromo P450 (CYP). La metilnaltrexona se metaboliza mínimamente por las isozimas del sistema CYP. Los estudios de metabolismo del fármaco *in vitro* sugieren que la metilnaltrexona no inhibe la

actividad de CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4, sin embargo, es un inhibidor débil del metabolismo de un sustrato “tipo” de CYP2D6. En un ensayo clínico de interacción con otros medicamentos realizado en varones adultos sanos, una dosis subcutánea de 0,3 mg/kg de metilnaltrexona no afectó de forma significativa al metabolismo de dextrometorfano, que es un sustrato de CYP2D6.

La posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas relacionadas con el sistema de transporte catiónico (OCT) entre la metilnaltrexona y un inhibidor de OCT se ha estudiado en 18 sujetos sanos; para ello, se compararon los perfiles farmacocinéticos de una dosis única de metilnaltrexona antes y después de la administración repetida de dosis de 400 mg de cimetidina. El aclaramiento renal de la metilnaltrexona disminuyó tras la administración de dosis repetidas de cimetidina (de 31 l/h a 18 l/h), lo que, sin embargo, resultó en una pequeña disminución de su aclaramiento total (de 107 l/h a 95 l/h). En consecuencia, no se observaron cambios notables en el AUC ni en la C_{max} de la metilnaltrexona ni antes ni después de la administración de dosis repetidas de cimetidina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso del bromuro de metilnaltrexona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Bromuro de metilnaltrexona no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de metilnaltrexona se excreta en la leche humana. Los estudios en animales han mostrado que el bromuro de metilnaltrexona se elimina en la leche. Por tanto, la decisión de continuar o suspender la lactancia materna o de continuar o suspender el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona, debe tomarse tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con bromuro de metilnaltrexona para la madre.

Fertilidad

Las inyecciones de Relistor por vía subcutánea en dosis de 150 mg/kg/día redujeron la fertilidad en ratas. Dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [ABC] en humanos en una dosis de 0,3 mg/kg por vía subcutánea) no afectaron a la fertilidad ni a la función reproductora general.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bromuro de metilnaltrexona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

No obstante, el tratamiento puede producir mareos, lo que podría afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes recogidas de todos los pacientes expuestos al bromuro de metilnaltrexona en todas las fases de los estudios controlados con placebo fueron: dolor abdominal, náuseas, diarrea y flatulencia. Por lo general, estas reacciones adversas fueron leves o moderadas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se puede estimar a partir de la información disponible). A continuación se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de intensidad dentro de cada grupo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Mareos

Frecuentes: Síntomas similares a los del síndrome de abstinencia de opioides (como escalofríos, temblor, rinorrea, piloerección, sofocos, palpitaciones, hiperhidrosis, vómitos, dolor abdominal)

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: Perforación gastroduodenal (ver sección 4.4),

Frecuentes: Vómitos

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas, flatulencia, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (ej., escozor, quemazón, dolor, enrojecimiento, edema)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos se observaron casos de hipotensión ortostática asociada con una dosis de 0,64 mg/kg administrada como bolo intravenoso.

En caso de que se produzca una sobredosis, se monitorizará la aparición de signos y síntomas de hipotensión ortostática y, en caso de que dichos signos/síntomas aparezcan, se contactará con un médico. Si procede, se instaurará el tratamiento pertinente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Laxantes, antagonistas periféricos del receptor opioide, código ATC: A06AH01

Mecanismo de acción

El bromuro de metilnaltrexona es un antagonista selectivo de la unión de los opioides a los receptores μ . Los estudios *in vitro* han mostrado que la metilnaltrexona es un antagonista de los receptores opioides μ (constante de inhibición $[K_i] = 28$ nM), que presenta una potencia de inhibición 8 veces menor por los receptores opioides kappa ($K_i = 230$ nM) y una afinidad mucho más reducida por los receptores opioides delta.

Como amina cuaternaria, la capacidad de la metilnaltrexona para atravesar la barrera hematoencefálica es reducida. Esto permite que la metilnaltrexona actúe como antagonista de los receptores opioides periféricos, en tejidos como el tubo digestivo, sin alterar el efecto analgésico de los opioides en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con dolor crónico no asociado a cáncer

La eficacia y la seguridad del bromuro de metilnaltrexona en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor crónico no asociado a cáncer se demostró en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio 3356). En este estudio, la media de edad de los pacientes incluidos fue de 49 años (extremos 23 y 83) y el 60 % eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaban un diagnóstico principal de raquialgia.

El estudio 3356 comparó pautas terapéuticas de 4 semanas de 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día y 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos con placebo. Al período doble ciego de 4 semanas siguió un período sin enmascaramiento de 8 semanas durante el cual el bromuro de metilnaltrexona debía usarse a demanda, pero con una frecuencia no superior a 1 vez al día. Un total de 460 pacientes (bromuro de metilnaltrexona 12 mg una vez al día, n=150, bromuro de metilnaltrexona 12 mg a días alternos, n=148, placebo, n=162) fueron tratados en el periodo doble ciego. Los pacientes presentaban antecedentes de dolor crónico no asociado a cáncer y estaban tomando opioides en dosis estables de un mínimo de 50 mg de equivalentes de morfina por vía oral al día. Los pacientes padecían estreñimiento inducido por opioides (<3 deposiciones sin medicación de rescate a la semana durante el período de selección). Se pidió a los pacientes que interrumpieran completamente la terapia laxante anterior.

El primer criterio principal de valoración era la proporción de pacientes con deposición sin medicación de rescate (DSMR) en el plazo de 4 horas tras la administración de la primera dosis y el segundo criterio principal de valoración era el porcentaje de inyecciones activas que generaban DSMR en el plazo de 4 horas durante la fase doble ciego. Una DSMR se definió como una deposición producida sin uso de laxantes durante las 24 horas anteriores.

La proporción de pacientes con DSMR en las 4 horas posteriores a la administración de la primera dosis fue del 34,2 % en el grupo de bromuro de metilnaltrexona combinado, en comparación con el 9,9 % en el grupo de placebo ($p<0,001$). El porcentaje medio de bromuro de metilnaltrexona que generaba DSMR en el plazo de 4 horas fue del 28,9 % y el 30,2 % respectivamente para los grupos de dosis de una vez al día y a días alternos, en comparación con el 9,4 % y el 9,3 % respectivamente para el régimen de placebo correspondiente ($p<0,001$).

El principal criterio de valoración secundario de cambio medio ajustado desde el inicio en DSMR semanales fue 3,1 en el grupo de tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día; 2,1 en el grupo de tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos; y 1,5 en el grupo de tratamiento con placebo durante el período doble ciego de 4 semanas. La diferencia de 1,6 DSMR a la semana entre el tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día y el tratamiento con placebo es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y clínicamente significativa.

Otro criterio de valoración secundario evaluado fue la proporción de pacientes con ≥ 3 DSMR a la semana durante la fase doble ciego de 4 semanas. Este resultado se observó en el 59 % de los pacientes del grupo que recibía tratamiento con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día ($p<0,001$ en comparación con placebo), el 61 % de los pacientes que lo recibían a días alternos ($p<0,001$ en comparación con placebo), y el 38 % de los pacientes tratados con el placebo. Un análisis complementario evaluó el porcentaje de pacientes que lograron ≥ 3 DSMR completas a la semana y un incremento de ≥ 1 DSMR completa a la semana en al menos 3 de las 4 semanas de tratamiento. Este resultado se observó en un 28,7 % de los pacientes del grupo tratado con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona una vez al día ($p<0,001$ en comparación con placebo), el 14,9 % de los pacientes del grupo tratado con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona a días alternos ($p=0,012$ en comparación con placebo), y el 6,2 % de los pacientes tratados con el placebo.

No se observaron indicios de un efecto diferencial de sexo sobre el perfil de seguridad y eficacia. El efecto sobre la raza no pudo analizarse debido a que la población del estudio era predominantemente caucásica (90 %). La mediana de dosis de opioides diaria no varió significativamente con respecto al inicio ni en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona ni en los pacientes tratados con el placebo.

No se observaron cambios clínicamente significativos con respecto al inicio en las puntuaciones de dolor en pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona y en pacientes tratados con el placebo.

En ensayos clínicos no se ha evaluado el uso de bromuro de metilnaltrexona para tratar el estreñimiento inducido por opioides durante más de 48 semanas.

Estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada

La eficacia y la seguridad del bromuro de metilnaltrexona en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes en tratamiento paliativo se demostró en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En estos estudios, la media de edad de los pacientes incluidos fue de 68 años (extremos 21 y 100) y el 51 % eran mujeres. En ambos estudios, los pacientes presentaban una enfermedad terminal avanzada y una esperanza de vida limitada, teniendo la mayoría un diagnóstico principal de cáncer incurable; los otros diagnósticos principales fueron EPOC/enfisema en fase terminal, enfermedad cardiovascular/insuficiencia cardíaca, enfermedad de Alzheimer/demencia, VIH/SIDA u otras enfermedades avanzadas. Antes de la inclusión en el ensayo, los pacientes presentaban un estreñimiento inducido por opioides, definido como menos de 3 deposiciones en la semana anterior o sin deposiciones durante más de 2 días.

En el ensayo clínico 301 se comparó una dosis única subcutánea administrada en doble ciego, de 0,15 mg/kg o 0,3 mg/kg de bromuro de metilnaltrexona frente a placebo. A la administración en doble ciego de la dosis le siguió una fase abierta de seguimiento de 4 semanas de duración, en la que podía utilizarse bromuro de metilnaltrexona según se necesitara pero nunca con una frecuencia mayor a 1 dosis cada 24 horas. A lo largo de los periodos doble ciego y abierto del estudio, los pacientes se mantuvieron con su régimen laxante habitual. En el periodo en doble ciego se incluyeron y recibieron tratamiento un total de 154 pacientes (47 con bromuro de metilnaltrexona 0,15 mg/kg, 55 con 0,3 mg/kg, 52 con placebo). La variable primaria del ensayo fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de la medicación del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona tuvieron una tasa significativamente superior de efecto laxante en el plazo de las 4 horas siguientes a la dosis en doble ciego (el 62 % con 0,15 mg/kg y el 58 % con 0,3 mg/kg) que los pacientes tratados con placebo (el 14 %); $p < 0,0001$ para cada dosis frente al placebo).

En el ensayo clínico 302 se comparó la administración en doble ciego de dosis subcutáneas de bromuro de metilnaltrexona administradas cada dos días durante un periodo total de 2 semanas frente a placebo. Durante la primera semana (días 1, 3, 5, 7), los pacientes recibieron 0,15 mg/kg de bromuro de metilnaltrexona o bien placebo. En la segunda semana, la dosis asignada a cada paciente podía aumentarse hasta 0,30 mg/kg si el paciente había presentado 2 o menos de dos deposiciones hasta el día 8 del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate. En cualquier momento la dosis asignada a un paciente podía disminuirse, en base a la tolerancia del propio paciente. Se analizaron los datos de 133 pacientes (62 con bromuro de metilnaltrexona, 71 con placebo). Se utilizaron dos variables primarias: la primera variable fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de la primera dosis de medicación del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate y la segunda variable fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de, al menos, 2 de las cuatro primeras dosis de medicación del estudio y que no requirieran tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona tuvieron una tasa superior de efecto laxante en el plazo de las 4 horas desde la primera dosis (48 %) que los pacientes tratados con placebo (16 %); $p < 0,0001$. Los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona también tuvieron unas tasas significativamente superiores de efecto laxante en el plazo de 4 horas tras al menos 2 de las 4 primeras dosis (52 %) que los pacientes tratados con placebo (9 %); $p < 0,0001$. No obstante, la consistencia de las heces no

mejoró de forma importante en los pacientes que presentaban deposiciones blandas antes de iniciar el ensayo.

En ninguno de los dos estudios, hubo evidencias que sugieran que factores como la edad o el género afecten a la seguridad o a la eficacia. Los posibles efectos de la raza no se pudieron analizar debido a que los estudios se realizaron en población predominantemente caucasiana (88 %).

La duración de la respuesta se demostró en el ensayo 302, en el que la tasa de respuesta de efecto laxante fue constante desde la dosis 1 hasta la dosis 7 a lo largo del periodo doble ciego de 2 semanas.

También se demostró la eficacia y seguridad de la metilnaltrexona en un tratamiento abierto administrado desde el Día 2 hasta la Semana 4 en el estudio 301, y en dos estudios de extensión abiertos (301EXT y 302EXT) en los que se administró bromuro de metilnaltrexona a demanda durante un periodo de hasta 4 meses (sólo 8 pacientes continuaron hasta los 4 meses). En los estudios abiertos 301, 301EXT y 302EXT, un total de 136; 21 y 82 pacientes respectivamente, recibieron al menos una dosis, Relistor se administró cada 3,2 días (mediana del intervalo entre las dosis, con unos extremos de 1 y 39 días).

La tasa de respuesta de efecto laxante se mantuvo a lo largo de los estudios de extensión en los pacientes que continuaron el tratamiento.

En estos ensayos clínicos, no hubo una relación significativa entre la dosis de opioides en el momento inicial del estudio y la respuesta de efecto laxante en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona. Además, la mediana de la dosis diaria de opioides no varió significativamente respecto a las dosis iniciales ni en los pacientes tratados con bromuro de metilnaltrexona ni en los tratados con placebo. Tampoco hubo cambios clínicamente relevantes en los valores obtenidos en las escalas de dolor respecto a los obtenidos antes del tratamiento ni en los pacientes tratados con metilnaltrexona ni en los tratados con placebo.

Efecto sobre la repolarización cardíaca

En un estudio electrocardiográfico doble ciego, aleatorizado, con diseño en grupos paralelos y en el que se administraron dosis únicas subcutáneas de bromuro de metilnaltrexona (0,15; 0,30 y 0,50 mg/kg) en 207 voluntarios sanos, no se observó señal alguna de prolongación del intervalo QT/QTc ni de efectos sobre los parámetros ECG secundarios o sobre la morfología de las ondas comparando con los resultados obtenidos con placebo y con un control activo (moxifloxacino 400 mg por vía oral).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La metilnaltrexona se absorbe rápidamente, observándose su concentración máxima ($C_{\max}$) aproximadamente 0,5 horas después de su administración subcutánea. La $C_{\max}$ y el área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo (AUC) aumentan de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg. La biodisponibilidad absoluta de una dosis subcutánea de 0,30 mg/kg frente a una dosis intravenosa de 0,30 mg/kg es del 82 %.

Distribución

La metilnaltrexona tiene una distribución tisular moderada. El volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) es de aproximadamente 1,1 l/kg. La metilnaltrexona se une mínimamente a las proteínas del plasma humano (del 11,0 % al 15,3 %) tal y como se ha determinado en un estudio de diálisis de equilibrio.

Biotransformación

La metilnaltrexona se metaboliza de forma moderada en humanos. Esta conclusión se apoya en la cantidad de metabolitos de la metilnaltrexona recuperados en las excretas. La principal vía metabólica parece ser su conversión a los isómeros metil-6-naltrexol y a sulfato de metilnaltrexona. Cada uno de los isómeros metil-6-naltrexol presenta una actividad antagonista algo menor que la del compuesto original, y muestra un bajo nivel en plasma, que supone, aproximadamente, un 8 % de los productos relacionados con el medicamento. En cuanto al sulfato de metilnaltrexona es un metabolito inactivo, presente en plasma a un nivel de aproximadamente el 25 % de los productos relacionados con el medicamento. La N-desmetilación de la metilnaltrexona para producir naltrexona no es significativa, suponiendo el 0,06 % de la dosis administrada.

Eliminación

La metilnaltrexona se elimina principalmente como medicamento inalterado. Aproximadamente la mitad de la dosis se excreta en la orina y algo menos en las heces. La semivida ($t_{1/2}$) de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática de grado leve a moderado sobre la exposición sistémica a la metilnaltrexona se ha estudiado en 8 sujetos, de clases A y B de Child-Pugh, comparados con sujetos sanos. Los resultados no mostraron efecto significativo de la insuficiencia hepática sobre el AUC o la C_{max} de la metilnaltrexona. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de la metilnaltrexona.

Insuficiencia renal

En un estudio en voluntarios con diversos grados de insuficiencia renal que recibieron una dosis única de 0,30 mg/kg de metilnaltrexona, la insuficiencia renal tuvo un marcado efecto sobre la excreción renal de la metilnaltrexona. La eliminación renal de la metilnaltrexona disminuyó según aumentaba el grado de insuficiencia renal. La insuficiencia renal grave redujo el aclaramiento renal de la metilnaltrexona entre 8 a 9 veces; sin embargo, ello sólo conllevó un aumento de 2 veces en la exposición total a la metilnaltrexona (AUC). La C_{max} no cambió significativamente. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal terminal que precisaran diálisis.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en la población pediátrica (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

En un estudio dirigido a comparar los perfiles farmacocinéticos a dosis únicas y repetidas de 24 mg de metilnaltrexona intravenosa en sujetos sanos, tanto jóvenes (18 a 45 años, $n = 10$) como de edad avanzada (65 o más años, $n = 10$), se concluyó que el efecto de la edad sobre la exposición a la metilnaltrexona es menor. Las medias de los valores de C_{max} y AUC en estado de equilibrio en los sujetos de edad avanzada fueron de 545 ng/ml y 412 ng·h/ml respectivamente, es decir, aproximadamente un 8,1 % y 20 % superiores a los obtenidos en sujetos jóvenes. Por tanto, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en función de la edad.

Género

No se han observado diferencias significativas entre sexos.

Peso

Un análisis integrado de los datos farmacocinéticos indicó que la exposición a la metilnaltrexona ajustada según la dosis en mg/kg aumentaba a medida que aumentaba el peso corporal. Así, la exposición media a una dosis de 0,15 mg/kg metilnaltrexona en un intervalo de peso de 38 a 114 kg fue de 179 ng·h/ml (extremos, 139 y 240). Esta exposición obtenida con la dosis de 0,15 mg/kg puede alcanzarse con un ajuste de la dosis basado en un rango de peso, es decir, utilizando una dosis de 8 mg en los pacientes con pesos comprendidos entre 38 y menos de 62 kg y utilizando una dosis de 12 mg en los pacientes con pesos comprendidos entre 62 y 114 kg, logrando así una exposición media de

187 ng•h/ml (extremos, 148 y 220). Además, el análisis mostró que la administración de una dosis de 8 mg en pacientes con pesos comprendidos entre 38 y menos de 62 kg y una dosis de 12 mg en pacientes con pesos comprendidos entre 62 y 114 kg equivalía a unas dosis medias de 0,16 mg/kg (extremos, 0,21 y 0,13) y 0,16 mg/kg (extremos, 0,19 y 0,11), respectivamente, de acuerdo a la distribución de pesos de los pacientes participantes en los estudios 301 y 302.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no sugieren que haya ningún riesgo especial para el ser humano en base a los resultados obtenidos de los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En algunos estudios no clínicos se observaron efectos cardíacos en perros (prolongación de los potenciales de acción en fibras de Purkinje o prolongación del intervalo QTc). Se desconoce el mecanismo de este efecto; no obstante, no parece que en él intervenga el canal de potasio cardíaco humano (hERG).

La administración de inyecciones subcutáneas de 150 mg/kg/día de Relistor disminuyó la fertilidad en ratas. Una dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [AUC] en humanos con dosis subcutánea de 0,3 mg/kg) no afectó a la fertilidad o a la conducta reproductora general.

No hubo evidencia de teratogenia ni en ratas ni en conejos. La administración de inyecciones subcutáneas de 150/100 mg/kg/día de Relistor a ratas produjo una disminución del peso de las crías; dosis de hasta 25 mg/kg/día (18 veces la exposición [AUC] en humanos con dosis subcutánea de 0,3 mg/kg) no ejerció efecto sobre la dilatación o el parto, ni tampoco sobre la supervivencia o el desarrollo de las crías.

El bromuro de metilnaltrexona se excreta en la leche de ratas en periodo de lactancia.

Se han realizado estudios en ratas y perros jóvenes. Después de la administración de bromuro de metilnaltrexona en inyección intravenosa, las ratas jóvenes mostraron ser más sensibles, a la toxicidad relacionada con la metilnaltrexona, que las adultas. Tras la administración intravenosa de bromuro de metilnaltrexona en ratas jóvenes durante 13 semanas, se produjeron signos adversos clínicos (convulsiones y dificultad para respirar) a dosis (≥ 3 mg/kg/día) y exposiciones (5,4 veces la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg) menores que las que causaban toxicidad similar en ratas adultas (20 mg/kg/día). No se produjeron efectos adversos en ratas jóvenes a 1 mg/kg/día o en adultos a 5 mg/kg/día (1,6 veces y 7,8 veces, respectivamente, la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg).

Tras la administración intravenosa de bromuro de metilnaltrexona durante 13 semanas, se observó una toxicidad relacionada con la metilnaltrexona similar en perros jóvenes y adultos. En perros jóvenes y adultos a los que se les administró bromuro de metilnaltrexona 20 mg/kg/día, se observaron signos clínicos de toxicidad del SNC y prolongación del intervalo QTc. No se produjeron efectos adversos ni en perros jóvenes ni adultos a dosis de 5 mg/kg/día (44 veces la exposición en humanos adultos {AUC} a dosis subcutánea de 0,15 mg/kg).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Edetato de sodio y calcio
Clorhidrato de glicina
Agua para inyección
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada jeringa precargada contiene 0,6 ml de solución inyectable.

Jeringa precargada de vidrio transparente tipo I con aguja de acero inoxidable, émbolo de plástico y tapa de aguja rígida de polipropileno.

Tamaños de envase de 4, 7, 8 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02 Julio 2008

Fecha de la última renovación: 27 Mayo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE EXTERIOR (1 VIAL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg/0,6 ml solución inyectable
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.
Un ml contiene 20 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

1 vial de 0,6 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el vial en el envase para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE EXTERIOR (2 VIALES)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg/0,6 ml solución inyectable
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.
Un ml contiene 20 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

2 viales de 0,6 ml con 2 jeringas para inyección estériles de 1 ml con aguja para inyección retráctil y 4 torundas impregnadas en alcohol

2 viales de 0,6 ml con 2 jeringas para inyección estériles de 1 ml con aguja para inyección con protector de seguridad y 4 torundas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el vial en el envase para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/002 **aguja retráctil**

EU/1/08/463/012 **aguja con protector de seguridad**

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE EXTERIOR (7 VIALES)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg/0,6 ml solución inyectable
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.
Un ml contiene 20 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

7 viales de 0,6 ml con 7 jeringas para inyección estériles de 1 ml con aguja para inyección retráctil y 14 torundas impregnadas en alcohol

7 viales de 0,6 ml con 7 jeringas para inyección estériles de 1 ml con aguja para inyección con protector de seguridad y 14 torundas impregnadas en alcohol.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el vial en el envase para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/003 **aguja retráctil**

EU/1/08/463/013 **aguja con protector de seguridad**

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE (JERINGA PRECARGADA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 8 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 8 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
4 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE (JERINGA PRECARGADA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 8 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 8 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

7 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE (JERINGA PRECARGADA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 8 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 8 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

8 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/08/463/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE (JERINGA PRECARGADA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 8 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 8 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

10 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/08/463/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE (JERINGA PRECARGADA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg solución inyectable en jeringa precargada

Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

4 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE (JERINGA PRECARGADA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

7 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/08/463/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE (JERINGA PRECARGADA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

8 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/010

NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
TEXTO DEL CARTONAJE (JERINGA PRECARGADA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, edetato de calcio y sodio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) e hidróxido sódico (para ajuste de pH).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
10 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO

CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/463/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DE LA ETIQUETA PARA LA CUBIERTA DE LA BANDEJA (JERINGA PRECARGADA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bausch Health Ireland Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía subcutánea (SC)

No conservar a temperatura superior a 30°C

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

0,6 ml de solución (12 mg de bromuro de metilnaltrexona)

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Relistor 8 mg inyectable
Bromuro de metilnaltrexona
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**TEXTO DE LA ETIQUETA PARA LA CUBIERTA DE LA BANDEJA (JERINGA PRECARGADA)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Relistor 8 mg solución inyectable en jeringa precargada
Bromuro de metilnaltrexona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bausch Health Ireland Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía subcutánea (SC)

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

0,4 ml de solución (8 mg de bromuro de metilnaltrexona)

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Relistor 12 mg Inyectable
Bromuro de metilnaltrexona
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DE LA ETIQUETA PARA EL CARTONAJE INTERMEDIO (VIAL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relistor 12 mg/0,6 ml solución inyectable
Bromuro de metilnaltrexona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bausch Health Ireland Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Mantener el vial en el envase para protegerlo de la luz.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TEXTO PARA LA ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Relistor 12 mg/0,6 ml solución inyectable
Bromuro de metilnaltrexona
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,6 ml de solución (12 mg de bromuro de metilnaltrexona)

6. OTROS

Mantener el vial en el envase para protegerlo de la luz.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Relistor 12 mg/0,6 ml solución inyectable

Bromuro de metilnaltrexona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Relistor y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Relistor
3. Cómo usar Relistor
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Relistor
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Relistor y para qué se utiliza

Relistor contiene un principio activo denominado bromuro de metilnaltrexona que actúa bloqueando los efectos adversos de los medicamentos opioides para el dolor que afectan al intestino.

Está indicado para el tratamiento del estreñimiento producido por medicamentos para el dolor moderado a intenso llamados opioides (por ejemplo morfina o codeína). Se utiliza para pacientes cuando otros medicamentos para el estreñimiento (laxantes), no han dado resultado. Su médico le ha recetado opioides. Su médico le indicará si debe seguir con su terapia laxante habitual o interrumpirla cuando empiece a tomar este medicamento.

El medicamento solo debe utilizarse en adultos (de 18 años de edad en adelante).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Relistor

No use Relistor

- si es alérgico a bromuro de metilnaltrexona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si usted o su médico sospechan que tiene o ha tenido obstrucción intestinal o que su abdomen se encuentra en un estado que requiere una intervención quirúrgica inmediata (este estado debe ser diagnosticado por su médico)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Relistor

- Si tiene síntomas estomacales graves que persisten o empeoran, contacte con su médico inmediatamente ya que podría tratarse de perforación de la pared intestinal (perforación intestinal). Ver la sección 4.
- Si tiene la enfermedad de Crohn o una úlcera gastrointestinal.
- Si siente malestar, vomita, tiembla, tiene sudores, tiene dolor abdominal y/o siente su ritmo cardíaco rápido justo después de tomar Relistor, hable con su médico.

- Si tiene una enfermedad grave de hígado o riñón.
- Si comienza a tener una diarrea grave o persistente (deposiciones acuosas repetidas), suspenda el tratamiento y consulte con su médico inmediatamente.
- Es importante que tenga a mano un baño y, si lo necesita, disponga de ayuda, ya que puede tener una deposición en los 30 minutos después de la inyección del medicamento.
- Informe a su médico si siente dolor estomacal persistente, náuseas o vómitos, tanto si aparecen por primera vez como si empeoran los que ya tenía.
- Informe a su médico si le han hecho una colostomía, si tiene un catéter peritoneal o sufre enfermedad diverticular o impactación fecal, ya que este medicamento debe utilizarse con precaución en estos casos.
- Si recibe tratamiento paliativo para su enfermedad avanzada, este medicamento solo se debe utilizar por tiempo limitado, que por lo general será inferior a 4 meses.
- Este medicamento no debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con estreñimiento no relacionado con el uso de opioides. Informe a su médico, si ya padecía estreñimiento antes de tomar los medicamentos opioides (para el dolor).

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que se desconocen los riesgos y beneficios potenciales

Uso de Relistor con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que su médico le permita tomar otros medicamentos, incluso los que estuviera utilizando antes para el estreñimiento.

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos que puede producir el bromuro de metilnaltrexona en mujeres embarazadas. Su médico decidirá si puede utilizar Relistor en caso de estar embarazada.

Las mujeres que utilicen este medicamento no deben estar en periodo de lactancia, porque se desconoce si el bromuro de metilnaltrexona pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

El mareo es un efecto adverso frecuente de este medicamento. Esto podría afectar a su capacidad para conducir o manejar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Relistor

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Relistor

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada para pacientes con dolor crónico (excepto pacientes que reciben tratamiento paliativo para enfermedad avanzada) es de 12 mg de bromuro de metilnaltrexona (0,6 ml de solución) administrada mediante inyección subcutánea (debajo de la piel), a demanda, como mínimo 4 veces a la semana y como máximo una vez al día (7 veces a la semana).

La dosis recomendada para pacientes que reciben tratamiento paliativo para enfermedad avanzada es de 8 mg de bromuro de metilnaltrexona (0,4 ml de solución) para pacientes que pesen entre 38-61 kg o una dosis de 12 mg (0,6 ml de solución) para pacientes que pesen entre 62-114 kg. La dosis se administra cada 48 horas (cada 2 días) mediante inyección subcutánea (debajo de la piel).

Su médico le determinará la dosis.

Este medicamento se administra mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) en: (1) la parte superior de las piernas (muslos), (2) el abdomen (tripa, debajo del ombligo) y (3) la parte superior de los brazos (si no se inyecta usted mismo). (Ver INSTRUCCIONES PARA PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCIÓN DE RELISTOR).

Después de que le pongan la inyección, puede tener una deposición en un plazo de tiempo que varía de algunos minutos a varias horas. Por lo tanto, se recomienda que tenga unos aseos o una cuña cerca de usted.

Si usa más Relistor del que debe

Si ha utilizado más medicamento del que debiera (o bien porque se haya inyectado demasiada cantidad de una sola vez, o bien por utilizar más de una inyección en 24 horas), podría marearse al ponerse en pie, de modo que informe a un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve el cartonaje del medicamento siempre con usted, aunque esté vacío.

Si olvidó usar Relistor

Si olvidó administrarse una dosis, informe a su médico o farmacéutico lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Relistor

Consulte con un médico o farmacéutico si desea interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han observado casos de perforación de la pared intestinal (perforación gastroduodenal) en pacientes que utilizan Relistor. Se desconoce la frecuencia de este acontecimiento de acuerdo a los datos disponibles. Si sufre dolor estomacal intenso o persistente, deje de tomar este medicamento y llame inmediatamente a su médico.

Los siguientes efectos adversos son muy frecuentes y pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes. Si experimenta algunos de estos efectos adversos de forma intensa o persistente, consulte con su médico:

- Dolor abdominal (dolor estomacal)
- Náuseas
- Diarrea (deposiciones líquidas frecuentes)
- Flatulencia (aires, ventosidades)

Otros efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes son:

- Mareos (vahídos)
- Síntomas similares a los del síndrome de abstinencia de opioides (como sensación de frío, escalofríos, rinorrea, sudoración, piel de gallina, sofocos, latidos rápidos)

- Reacciones en el lugar de inyección (ej., escozor, quemazón, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio donde le hayan inyectado el medicamento)
- Vómitos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Relistor

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Mantener el vial el envase para protegerlo de la luz.

Solo debe utilizar este medicamento si la solución es transparente, de incolora a color amarillo claro, y no contiene ni partículas ni posos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Relistor

- El principio activo es bromuro de metilnaltrexona. Cada vial de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona. Un ml de solución contiene 20 mg de bromuro de metilnaltrexona.
- Los demás componentes son cloruro sódico, edetato de sodio y calcio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajustar el pH) e hidróxido sódico (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Relistor es una solución inyectable. Es transparente, de incolora a color amarillo claro y no contiene ni partículas ni posos.

Cada vial contiene 0,6 ml de solución.

Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones:

1 vial

Envase con 2 viales, 2 jeringas para inyección con aguja para inyección retráctil y 4 torundas impregnadas en alcohol (contiene 2 envases de cartón interiores)

Envase con 7 viales, 7 jeringas para inyección con aguja para inyección retráctil y 14 torundas impregnadas en alcohol (contiene 7 envases de cartón interiores).

Envase con 2 viales, 2 jeringas para inyección con aguja para inyección con protector de seguridad y 4 torundas impregnadas en alcohol (contiene 2 envases de cartón interiores).

Envase con 7 viales, 7 jeringas para inyección con aguja para inyección con protector de seguridad y 14 torundas impregnadas en alcohol (contiene 7 envases de cartón interiores).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

PREGUNTAS PARA EL PACIENTE

Esta sección contiene preguntas importantes que tendrá que responder antes de utilizar y durante el tratamiento con Relistor.

Si usted responde “No” a cualquiera de las siguientes preguntas durante el curso de su tratamiento con el medicamento, por favor póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.

1. ¿Está usted recibiendo terapia opioide (como morfina o codeína) para su enfermedad?
2. ¿Han transcurrido 48 horas o más desde su última evacuación intestinal?
3. ¿Está usted familiarizado con la técnica de autoinyección o su médico (o enfermero o farmacéutico) se la ha explicado?
4. ¿Tiene usted suficiente movilidad que le permita llegar al aseo, o dispone de una persona que le cuide y que le pueda ayudar?
5. ¿Tiene usted el número de contacto de su centro de salud?

INSTRUCCIONES PARA PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCIÓN DE RELISTOR

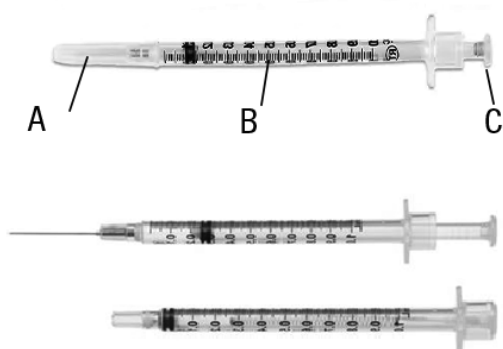
Introducción

Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones:

- Envase sin jeringa – no incluye jeringa para inyección ni torundas impregnadas en alcohol, se deben obtener aparte
- Envase con jeringa con aguja para inyección retráctil y torundas impregnadas en alcohol
- Envase con jeringa con aguja para inyección con protector de seguridad y torundas impregnadas en alcohol

Las jeringas con aguja para inyección retráctil o aguja para inyección con protector de seguridad están equipadas con un mecanismo de seguridad y están diseñadas para protegerle a usted de heridas causadas por pinchazo de aguja tras la inyección.

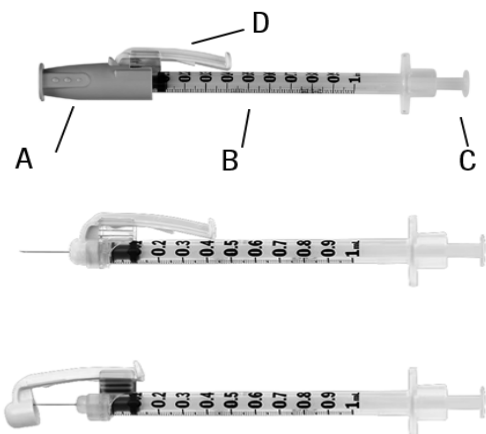
1. Jeringa con aguja para inyección retráctil



A – tapa de la aguja, B – cuerpo, C – émbolo

En el caso de las jeringas con aguja para inyección retráctil, el mecanismo de seguridad se activa automáticamente después de empujar el émbolo hasta el fondo hasta que la jeringa esté vacía. La aguja se retrae automáticamente de la piel y se tapa. Un clic confirma que la inyección se ha realizado correctamente.

2. Jeringa con aguja para inyección con protector de seguridad



A – tapa de la aguja, B – cuerpo, C – émbolo, D – brazo de seguridad

En el caso de la jeringa con aguja para inyección con protector seguridad, después de extraer la aguja de la piel, el mecanismo de seguridad se debe activar manualmente empujando el brazo de seguridad completamente hacia delante. El brazo de seguridad está bloqueado y completamente extendido cuando se oye el sonido de clic.

Instrucciones

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Relistor. Por favor, léalas cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico, enfermero o farmacéutico le instruirá sobre las técnicas de autoadministración. No intente administrarse una inyección hasta que esté seguro de que sabe cómo hacerlo. Esta inyección no se debe mezclar en la misma jeringa con ningún otro medicamento.

Compruebe siempre el vial para asegurarse de que tiene el medicamento correcto, compruebe la fecha para asegurarse de que no ha pasado la fecha de caducidad.

Si sólo recibe el vial, su médico se deberá asegurar de que dispone de una jeringa de inyección adecuada, con aguja y torundas impregnadas en alcohol. En este caso - aunque también deben seguirse los principios de las siguientes instrucciones - su médico le dará instrucciones detalladas por separado.

Por lo tanto, las siguientes Etapas son principalmente para el uso de los envases que contienen viales y jeringas con aguja para inyección retráctil o con aguja para inyección con protector de seguridad.

Etapas 1: Instrucciones previas a la inyección

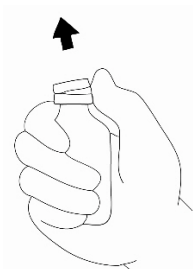
1. Elija una superficie plana, limpia y bien iluminada donde pueda colocar el contenido de su envase de Relistor. Asegúrese de que dispone del tiempo adecuado para completar la inyección.
2. Lávese minuciosamente las manos con jabón y agua templada.



3. Prepare los materiales necesarios para la inyección, el vial de Relistor, una jeringa de 1 ml para la inyección subcutánea, 2 torundas impregnadas en alcohol y una gasa o algodón.
4. Asegúrese de que la solución que se encuentra dentro del vial es transparente, de incolora a color amarillo claro y no contiene partículas visibles. Si no es así, no utilice la solución. Póngase en contacto con su farmacéutico, enfermera o médico para que le asesoren.

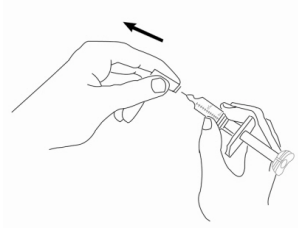
Etapas 2: Preparación de la jeringa

1. Quite la tapa de plástico protectora del vial.



2. Limpie el tapón de goma del vial con una torunda impregnada con alcohol y deposítelo en la superficie de trabajo plana. Asegúrese de no volver a tocar el tapón de goma.

3. Coja la jeringa de su superficie de trabajo. Sujete el cilindro (cuerpo) de la jeringa con una mano y tire del capuchón de la aguja recto hacia fuera. Deje el capuchón de la aguja en la superficie de trabajo. NO toque la aguja ni permita que ésta roce ninguna otra superficie.



Si usa las jeringas con aguja para inyección con protector de seguridad: gire el brazo de seguridad para hacer visible la escala.

4. Necesitará aire en la jeringa en una cantidad igual a la dosis. Para ello, con cuidado, tire del émbolo de la jeringa hasta la marca de 0,4 ml para la dosis de 8 mg de Relistor o hasta la marca de 0,6 ml para la dosis de 12 mg de Relistor o como le hayan aconsejado, dependiendo de la dosis prescrita por su médico, enfermero o farmacéutico.
5. Inserte la aguja recta hacia abajo en el centro del tapón del vial. No inserte la aguja en ángulo, ya que podría curvarse o romperse. Para que no resbale, sostenga con la otra mano el vial sobre la superficie de trabajo. Notará una ligera resistencia cuando la aguja atraviesa el tapón. Compruebe que la punta de la aguja se encuentra en el interior del vial.



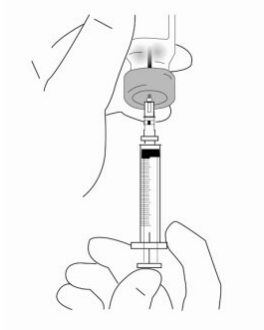
6. Para expulsar el aire de la jeringa, empuje suavemente el émbolo hacia abajo para inyectar el aire en el vial de Relistor.



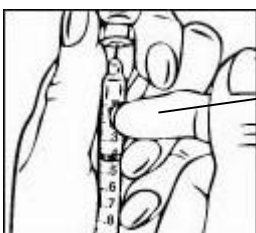
Si usa jeringas con aguja para inyección retráctil: NO EMPUJE EL ÉMBOLO HASTA EL FONDO. Deje de empujar el émbolo cuando note resistencia. Si empuja el émbolo hasta el fondo, oirá un “clic”, lo que significará que se ha activado el mecanismo de seguridad, tras lo que la aguja desaparecerá en la jeringa. Si fuera así, deseche el producto y empiece de nuevo con otro vial y otra jeringa.

7. Con la aguja todavía en el vial, de la vuelta al vial completamente (ver figura). Mantenga la jeringa a la altura de los ojos de tal forma que vea las marcas de dosificación y asegúrese de que la punta de la aguja está siempre dentro del líquido. Tire del émbolo de la jeringa lentamente hasta la marca de 0,4 ml para la dosis de 8 mg o de 0,6 ml para la dosis de 12 mg o como le hayan aconsejado, dependiendo de la dosis prescrita por su médico, enfermero o farmacéutico. Puede que

observe que queda un poco de líquido o burbujas dentro del vial una vez que la jeringa se ha llenado apropiadamente, es normal.

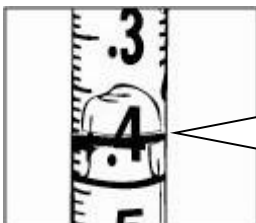


8. Con la aguja todavía metida en el vial de Relistor dado la vuelta (invertido), compruebe si hay burbujas de aire en la jeringa. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con un dedo para hacer que asciendan a la parte superior; siga sujetando el vial de Relistor y la jeringa. Empuje suavemente el émbolo hacia arriba hasta que salgan todas las burbujas de aire. Si echa parte de la solución en el vial, tire lentamente de nuevo del émbolo hacia atrás para extraer de nuevo la cantidad correcta de solución a la jeringa. Debido al diseño de seguridad de la jeringa, una pequeña burbuja de aire puede resistirse a la extracción. No debe preocuparse por esto, ya que no afectará a la exactitud de la dosis ni supondrá ningún riesgo para su salud.



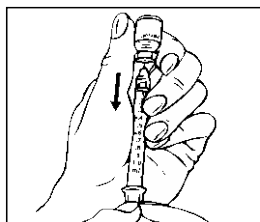
Golpee la jeringa colocada boca abajo y elimine todas las burbujas de aire empujando el émbolo hacia arriba

9. Asegúrese siempre de que tiene la dosis correcta en la jeringa. Si no está seguro, contacte con su médico, enfermero o farmacéutico.



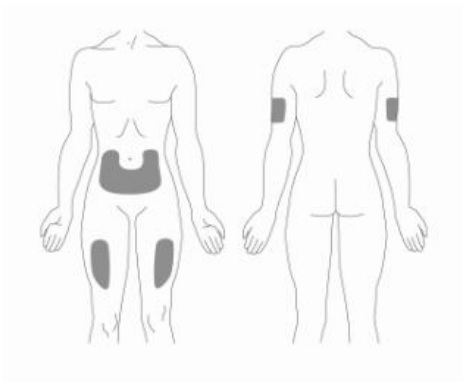
Asegúrese de que tiene la dosis correcta en la jeringa (p. ej. 0,4 ml si se le han prescrito 8 mg).

10. Extraiga la jeringa y la aguja del vial. No toque la aguja ni permita que esta roce ninguna superficie. Una vez extraído el medicamento en la jeringa, este debe utilizarse en las 24 horas siguientes, ya que a Relistor le afecta la luz y puede no actuar adecuadamente si se deja en la jeringa más de 24 horas.



Etapas 3: Elección y preparación del lugar de inyección

1. Las tres zonas del cuerpo recomendadas para la inyección de Relistor son: (1) parte superior de las piernas (muslos), (2) abdomen (tripa) y (3) parte superior de los brazos (sólo si le pone la inyección otra persona).

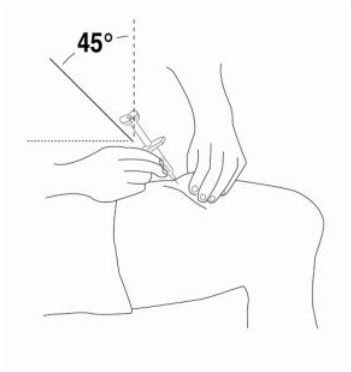


2. Se recomienda cambiar el lugar de inyección cada vez que se administre una inyección. Evite las inyecciones repetidas exactamente en el mismo lugar usado anteriormente. No inyectar en zonas en las que la piel esté sensible, tenga moratones, esté enrojecida o esté dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.
3. Para preparar la zona de la piel en la que se va a inyectar Relistor, limpie el lugar de inyección con una torunda impregnada de alcohol. **NO VUELVA A TOCAR ESTA ZONA ANTES DE ADMINISTRARSE LA INYECCIÓN.** Deje que el punto de inyección se seque al aire antes de la inyección.



Etapas 4: inyección de Relistor

1. Sujete la jeringa llena con la aguja apuntando hacia arriba, y vuelva a examinar la jeringa para ver si contiene burbujas de aire. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con un dedo hasta que las burbujas de aire asciendan a la parte superior de la jeringa. Empuje lentamente el émbolo hacia arriba para expulsar las burbujas de aire fuera de la jeringa.
2. Sujete la jeringa con una mano como si fuera un lápiz. Con la otra mano, coja suavemente un pellizco de la zona limpia de piel y sujételo firmemente.
3. Inserte toda la aguja en la piel en un ligero ángulo (45 grados) con un movimiento rápido y corto.



4. Una vez insertada la aguja, suelte el pellizco de piel y empuje lentamente el émbolo totalmente hacia abajo hasta que la jeringa esté vacía.
5. Extraiga la aguja de la piel
 - Si usa la jeringa estándar con la aguja estándar: cuando la jeringa esté vacía, extraiga rápidamente la aguja de la piel, teniendo cuidado de mantener el mismo ángulo de inserción.
 - Si usa la jeringa con la aguja para inyección retráctil: cuando oiga un “clic” durante la inyección significa que se ha inyectado todo el contenido, tras lo que la aguja se retrae automáticamente de la piel y queda cubierta (dentro de la jeringa) tras la inyección del medicamento.
 - Si usa la jeringa con la aguja para inyección con protector de seguridad: cuando la jeringa esté vacía, extraiga rápidamente la aguja de la piel, teniendo cuidado de mantener el mismo ángulo de inserción. Utilice su pulgar o dedo índice para activar el mecanismo de seguridad empujando el brazo de seguridad completamente hacia delante. El brazo de seguridad está bloqueado y completamente extendido cuando se oye el sonido de clic y la punta de la aguja está cubierta.
6. Se puede producir un pequeño sangrado en el lugar de inyección. Presione con una gasa o algodón sobre el lugar de inyección. No frote el lugar de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un apósito.



Etapas 5: Eliminación de residuos

La jeringa con la aguja retraída o la jeringa y aguja NUNCA deben volver a utilizarse. No vuelva NUNCA a ponerle el capuchón a la aguja. Elimine la jeringa con la aguja retraída o la aguja y la jeringa en un recipiente resistente a los pinchazos tal como le haya indicado su médico, enfermera o farmacéutico.

Prospecto: información para el usuario

Relistor 8 mg solución inyectable en jeringa precargada Relistor 12 mg solución inyectable en jeringa precargada Bromuro de metilnaltrexona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Relistor y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Relistor
3. Cómo usar Relistor
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Relistor
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Relistor y para qué se utiliza

Relistor contiene un principio activo denominado bromuro de metilnaltrexona que actúa bloqueando los efectos adversos de los medicamentos opioides para el dolor que afectan al intestino.

Está indicado para el tratamiento del estreñimiento producido por medicamentos para el dolor moderado a intenso llamados opioides (por ejemplo morfina o codeína). Se utiliza para pacientes cuando otros medicamentos para el estreñimiento (laxantes), no han dado resultado. Su médico le ha recetado opioides. Su médico le indicará si debe seguir con su terapia laxante habitual o interrumpirla cuando empiece a tomar este medicamento.

Este medicamento solo debe utilizarse en adultos (de 18 años de edad en adelante).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Relistor

No use Relistor

- si es alérgico a bromuro de metilnaltrexona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si usted o su médico sospechan que tiene o ha tenido obstrucción intestinal o que su abdomen se encuentra en un estado que requiere una intervención quirúrgica inmediata (este estado debe ser diagnosticado por su médico)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Relistor

- Si tiene síntomas estomacales graves que persisten o empeoran, contacte con su médico inmediatamente ya que podría tratarse de perforación de la pared intestinal (perforación intestinal). Ver la sección 4.
- Si tiene la enfermedad de Crohn o una úlcera gastrointestinal.
- Si siente malestar, vomita, tiembla, tiene sudores, tiene dolor abdominal y/o siente su ritmo cardíaco rápido justo después de tomar Relistor, hable con su médico.
- Si tiene una enfermedad grave de hígado o riñón.
- Si comienza a tener una diarrea grave o persistente (deposiciones acuosas repetidas), suspenda el tratamiento y consulte con su médico inmediatamente.
- Es importante que tenga a mano un baño y, si lo necesita, disponga de ayuda, ya que puede tener una deposición en los 30 minutos después de la inyección del medicamento.
- Informe a su médico si siente dolor estomacal persistente, náuseas o vómitos, tanto si aparecen por primera vez como si empeoran los que ya tenía.
- Informe a su médico si le han hecho una colostomía, si tiene un catéter peritoneal o sufre enfermedad diverticular o impactación fecal, ya que este medicamento debe utilizarse con precaución en estos casos.
- Si recibe tratamiento paliativo para su enfermedad avanzada, este medicamento solo se debe utilizar por tiempo limitado, que por lo general será inferior a 4 meses.
- Este medicamento no debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con estreñimiento no relacionado con el uso de opioides. Informe a su médico, si ya padecía estreñimiento antes de tomar los medicamentos opioides (para el dolor).

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que se desconocen los riesgos y beneficios potenciales.

Uso de Relistor con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que su médico le permita tomar otros medicamentos, incluso los que estuviera utilizando antes para el estreñimiento.

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos que puede producir el bromuro de metilnaltrexona en mujeres embarazadas. Su médico decidirá si puede utilizar Relistor en caso de estar embarazada.

Las mujeres que utilicen este medicamento no deben estar en periodo de lactancia, porque se desconoce si el bromuro de metilnaltrexona pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

El mareo es un efecto adverso frecuente de este medicamento. Esto podría afectar a su capacidad para conducir o manejar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Relistor

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Relistor

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada para pacientes con dolor crónico (excepto pacientes que reciben tratamiento paliativo para enfermedad avanzada) es de 12 mg de bromuro de metilnaltrexona (0,6 ml de solución) administrada mediante inyección subcutánea (debajo de la piel), a demanda, como mínimo 4 veces a la semana y como máximo una vez al día (7 veces a la semana).

La jeringa precargada de 8 mg únicamente se utilizará para tratar a estos pacientes en caso de que sea necesario reducir la dosis debido a otro problema médico.

La dosis recomendada para pacientes que reciben tratamiento paliativo para enfermedad avanzada es de 8 mg de bromuro de metilnaltrexona (0,4 ml de solución) para pacientes que pesen entre 38-61 kg o una dosis de 12 mg (0,6 ml de solución) para pacientes que pesen entre 62-114 kg. La dosis se administra cada 48 horas (cada 2 días) mediante inyección subcutánea (debajo de la piel).

Su médico le determinará la dosis.

Si pesa menos de 38 kg o más de 114 kg debe utilizar Relistor viales ya que con las jeringas precargadas no se puede obtener la dosis exacta.

Este medicamento se administra mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) en: (1) la parte superior de las piernas (muslos), (2) el abdomen (tripa, debajo del ombligo) y (3) la parte superior de los brazos (si no se inyecta usted mismo). (Ver INSTRUCCIONES PARA PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCIÓN DE RELISTOR).

Después de que le pongan la inyección, puede tener una deposición en un plazo de tiempo que varía de algunos minutos a varias horas. Por lo tanto, se recomienda que tenga unos aseos o una cuña cerca de usted.

Si usa más Relistor del que debe

Si ha utilizado más medicamento del que debe (o bien porque se haya inyectado demasiada cantidad de una sola vez, o bien por utilizar más de una inyección en 24 horas), se podría marear al ponerse en pie, de modo que informe a un médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve el cartón del medicamento siempre con usted, aunque esté vacío.

Si olvidó usar Relistor

Si olvidó administrarse una dosis, informe a su médico o farmacéutico lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Relistor

Consulte con un médico o farmacéutico si desea interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han observado casos de perforación de la pared intestinal (perforación gastroduodenal) en pacientes que utilizan Relistor. Se desconoce la frecuencia de este acontecimiento de acuerdo a los datos disponibles. Si sufre dolor estomacal intenso o persistente, deje de tomar este medicamento y llame inmediatamente a su médico.

Los siguientes efectos adversos son muy frecuentes y pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes. Si experimenta algunos de estos efectos adversos de forma intensa o persistente, consulte con su médico:

- Dolor abdominal (dolor estomacal)
- Náuseas
- Diarrea (deposiciones líquidas frecuentes)
- Flatulencia (aires, ventosidades)

Otros efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes son:

- Mareos (vahídos)
- Síntomas similares a los del síndrome de abstinencia de opioides (como sensación de frío, escalofríos, rinorrea, sudoración, piel de gallina, sofocos, latidos rápidos)
- Reacciones en el lugar de inyección (ej., escozor, quemazón, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio donde le hayan inyectado el medicamento)
- Vómitos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Relistor

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche, bandeja y etiqueta de la jeringa después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener la jeringa precargada en el envase para protegerla de la luz.

Solo debe utilizar este medicamento si la solución es transparente, de incolora a color amarillo claro, y no contiene ni partículas ni posos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Relistor

- El principio activo es bromuro de metilnaltrexona. Cada jeringa de 0,4 ml contiene 8 mg de bromuro de metilnaltrexona. Cada jeringa de 0,6 ml contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona. Un ml de solución contiene 20 mg de bromuro de metilnaltrexona.

- Los demás componentes son: cloruro sódico, edetato de sodio y calcio, clorhidrato de glicina, agua para inyección, ácido clorhídrico (para ajustar el pH) e hidróxido sódico (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Relistor es una solución inyectable. Es transparente, de incolora a color amarillo claro y no contiene partículas ni posos.

Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones:

Envase conteniendo 4, 7, 8 o 10 jeringas precargadas con aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

PREGUNTAS PARA EL PACIENTE

Esta sección contiene preguntas importantes que tendrá que responder antes de utilizar y durante el tratamiento con Relistor.

Si usted responde No a cualquiera de las siguientes preguntas durante el curso de su tratamiento con el medicamento, por favor póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.

1. ¿Está usted recibiendo terapia opioide (como morfina o codeína) para su enfermedad?
2. ¿Han transcurrido 48 horas o más desde su última evacuación intestinal?
3. ¿Está usted familiarizado con la técnica de autoinyección o su médico (o enfermero o farmacéutico) se la ha explicado?
4. ¿Tiene usted suficiente movilidad que le permita llegar al aseo, o dispone de una persona que le cuide y que le pueda ayudar?
5. ¿Tiene usted el número de contacto de su centro de salud?

INSTRUCCIONES PARA PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCIÓN DE RELISTOR

Esta sección se divide en las subsecciones siguientes:

Introducción

Etapas 1: Instrucciones previas a la inyección

Etapas 2: Elección y preparación del lugar de inyección

Etapas 3: Inyección de Relistor jeringa precargada

Etapas 4: Eliminación de residuos

Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Relistor cuando se utiliza la jeringa precargada. Por favor, léalas cuidadosamente y sígala paso a paso. Su profesional sanitario le instruirá sobre las técnicas de autoadministración. No intente administrarse una inyección hasta que esté seguro de que sabe cómo hacerlo.

Notas importantes:

- **No utilice Relistor jeringa precargada más de una vez, incluso aunque haya medicamento en la jeringa.**
- **Deshágase de una forma segura de Relistor jeringa precargada después de su uso (Etapas 4.)**
- **Para evitar accidentes con las agujas utilizadas, no tape las agujas usadas.**

Prepare los materiales necesarios para la inyección:

1. Relistor jeringa precargada
2. Torunda impregnada con alcohol
3. Algodón o gasa
4. Apósito

Etapas 1: Instrucciones previas a la inyección

1. Elija una superficie plana, limpia y bien iluminada donde pueda preparar el contenido de su envase de Relistor. Asegúrese de que dispone del tiempo adecuado para completar la inyección.
2. Lávese minuciosamente las manos con jabón y agua templada.



3. Observe Relistor jeringa precargada. Asegúrese de que la dosis prescrita por su médico coincide con la dosis indicada en la etiqueta de la jeringa precargada.

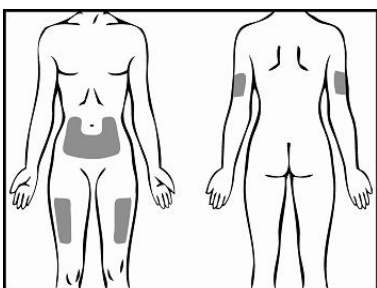


4. Asegúrese de que la solución que se encuentra dentro de la jeringa precargada es transparente, de incolora a color amarillo claro y no contiene partículas visibles. Si no es así, no la utilice y póngase en contacto con su enfermera, médico o farmacéutico.
5. Sujete el cilindro (cuerpo) de la jeringa con una mano y tire del capuchón de la aguja recto hacia fuera.
No toque la aguja ni permita que esta roce ninguna superficie.

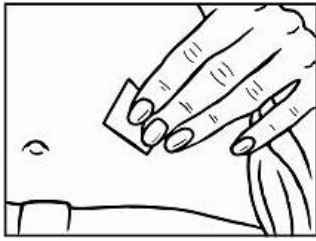


Etapas 2: Elección y preparación del lugar de inyección

1. Las tres zonas del cuerpo recomendadas para la inyección de Relistor son: (1) parte superior de las piernas (muslos), (2) abdomen (tripa) y (3) parte superior de los brazos (sólo si le pone la inyección otra persona).



2. Se recomienda cambiar el lugar de inyección cada vez que se administre una inyección. Evite las inyecciones repetidas exactamente en el mismo lugar usado anteriormente. No inyectar en zonas en las que la piel esté sensible, tenga moratones, esté enrojecida o esté dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.
3. Limpie el lugar de inyección con una torunda impregnada en alcohol y deje secar. No vuelva a tocar esta zona antes de administrarse la inyección.



Etapas 3: Preparación de la jeringa precargada

1. Sujete la jeringa con una mano como si fuera un dardo o un lápiz. Con la otra mano, coja suavemente un pellizco de la zona limpia de piel y sujételo firmemente.



2. Inserte toda la aguja en la piel en un ligero ángulo (45 grados) con un movimiento rápido y corto.



3. Una vez insertada la aguja, suelte el pellizco de piel y empuje lentamente el émbolo totalmente hacia abajo hasta que la jeringa esté vacía.



4. Una vez vaciada la jeringa, extraiga la aguja de la piel con un movimiento rápido, en el mismo ángulo en que la insertó. Retire su dedo del émbolo para permitir que la capa protectora cubra la aguja. Puede producirse un pequeño sangrado en el lugar de inyección.



5. Presione con una gasa de algodón sobre el lugar de inyección. No frote el lugar de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un apósito.



Etapas 4: Eliminación de residuos

La jeringa precargada **NUNCA** debe re-utilizarse. **NUNCA** vuelva a ponerle el capuchón a la aguja. Elimine la jeringa precargada tal como le haya indicado su médico, enfermera o farmacéutico.

Coloque la jeringa precargada usada en un recipiente cerrable, resistente a la punción. Debería utilizar un recipiente específico (tal como un recipiente amarillo de riesgo biológico). Pregunte a su médico, enfermera o farmacéutico sobre la forma adecuada de tratar este tipo de residuos. Podría existir una regulación local sobre cómo eliminar estas agujas y jeringas.