**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg/0,6 mL soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.
Un mL di soluzione contiene 20 mg di metilnaltrexone bromuro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, essenzialmente libera da particelle visibili.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Relistor è indicato per il trattamento della costipazione indotta da oppioidi nel caso in cui la risposta alla terapia lassativa non è stata sufficiente in pazienti adulti dai 18 anni di età.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con dolore cronico (tranne pazienti sottoposti a cure palliative con malattia avanzata)*
La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 12 mg (0,6 mL di soluzione) per via sottocutanea, secondo necessità, somministrata ad almeno 4 dosi settimanali, fino a una volta al giorno (7 dosi a settimana).

In questi pazienti, il trattamento con i comuni lassativi deve essere interrotto al momento dell'inizio della cura con Relistor (vedere sezione 5.1).

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata (pazienti sottoposti a cure palliative)*
La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 8 mg (0,4 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 38-61 kg) o 12 mg (0,6 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 62-114 kg).

Lo schema di somministrazione usuale è una dose singola a giorni alterni. In base alle esigenze cliniche possono essere somministrate dosi ad intervalli più lunghi.

I pazienti possono ricevere due dosi consecutive a distanza di 24 ore, solo nel caso in cui non ci sia stata risposta (movimento intestinale) alla dose del giorno precedente.

Pazienti il cui peso sia al di fuori dei limiti devono ricevere una dose pari a 0,15 mg/kg del loro peso. Il volume di iniezione per tali pazienti deve essere calcolato come segue:

Dose (mL) = peso del paziente (kg) x 0,0075

Nei pazienti sottoposti a cure palliative, Relistor è aggiunto al trattamento lassativo comune (vedere sezione 5.1).

Popolazioni speciali

*Popolazione anziana*
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

*Pazienti con compromissione renale*
In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina minore di 30 mL/min), la dose di metilnaltrexone bromuro deve essere ridotta da 12 mg a 8 mg (0,4 mL di soluzione) per coloro il cui peso sia compreso tra 62-114 kg. Pazienti con grave compromissione renale il cui peso non sia compreso nell'intervallo 62-114 kg (vedere paragrafo 5.2) devono ridurre la loro dose mg/kg del 50 %. Questi pazienti devono usare i flaconcini di Relistor e non la siringa preriempita. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione renale all'ultimo stadio in dialisi, e metilnaltrexone bromuro non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Pazienti con compromissione epatica*
Nessun adeguamento della dose è necessario in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati su pazienti con grave insuffcienza epatica (Child-Pugh Class C), e metilnaltrexone bromuro non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia di metilnaltrexone bromuro in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Relistor è somministrato come iniezione sottocutanea.

Si raccomanda di ruotare i siti di iniezione. Non iniettare in zone dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita. Aree con cicatrici o smagliature devono essere evitate.

Le tre aree del corpo raccomandate per l'iniezione di Relistor sono la parte superiore delle gambe, l'addome e la parte superiore delle braccia.

Relistor può essere iniettato indipendentemente dall'eventuale assunzione di cibo.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso di metilnaltrexone bromuro in pazienti con nota o sospetta ostruzione gastrointestinale di tipo meccanico, in pazienti a rischio aumentato di ostruzione ricorrente o in pazienti con addome acuto chirurgico è controindicato a causa del rischio potenziale di perforazione gastrointestinale.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravità e sintomi di peggioramento
I pazienti devono essere avvisati di segnalare prontamente sintomi gravi, persistenti e/o che tendano a peggiorare.

In caso di grave o persistente diarrea durante il trattamento i pazienti devono essere avvertiti di non continuare la terapia con metilnaltrexone bromuro e di consultare il medico.

Costipazione non correlata all'uso di oppioidi
L'attività di metilnaltrexone bromuro è stata studiata nei pazienti con costipazione indotta da oppioidi. Pertanto Relistor non deve essere utilizzato per trattare pazienti con costipazione non collegata all'uso di oppioidi.

Insorgenza rapida del movimento intestinale
Dati provenienti da studi clinici suggeriscono che il trattamento con metilnaltrexone bromuro comporta una rapida insorgenza (mediamente entro 30-60 minuti) del movimento intestinale.

Durata del trattamento

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata*
Il trattamento con metilnaltrexone bromuro non è stato studiato nei pazienti adulti con malattia avanzata in studi clinici di durata maggiore a 4 mesi, e deve pertanto essere utilizzato solo per un periodo di tempo limitato (vedere sezione 5.1).

Compromissione epatica e renale
Metilnaltrexone bromuro non è raccomandato per i pazienti con grave compromissione epatica o con compromissione renale all'ultimo stadio che richiedano dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Condizioni gastrointestinali e perforazione gastrointestinale
Metilnaltrexone bromuro deve essere usato con cautela con lesioni note o sospette dell'apparato gastrointestinale.

L'uso di metilnaltrexone bromuro nei pazienti con colostomia, catetere peritoneale, malattia diverticolare acuta o ritenzione fecale non è stato studiato. Pertanto, Relistor deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Nel periodo successivo all'autorizzazione del prodotto sono stati segnalati casi di perforazione gastrointestinale dopo l'uso di metilnaltrexone bromuro in pazienti con condizioni che possono essere associate con la riduzione localizzata o diffusa dell'integrità strutturale nella parete del tratto gastrointestinale (ad esempio, ulcera peptica, pseudo ostruzione (sindrome di Ogilvie), malattia diverticolare, tumori infiltranti maligni del tratto gastrointestinale o metastasi peritoneali). Quando si utilizza metilnaltrexone bromuro in pazienti con queste condizioni o altre condizioni che potrebbero comportare l'integrità alterata della parete tratto gastrointestinale (ad esempio, il morbo di Crohn) deve essere preso in considerazione il profilo complessivo rischio-beneficio. I pazienti devono essere monitorati in caso di dolore addominale grave, persistente o peggiorato; se si verifica questo sintomo, metilnaltrexone bromuro deve essere interrotto.

Astinenza da oppiacei
Sintomi compatibili con astinenza da oppiacei, inclusi iperidrosi, brividi, vomito, dolore addominale, palpitazioni, e rossore si sono verificati in pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro. I pazienti che hanno rotture nella barriera emato-encefalica possono avere un rischio aumentato per astinenza da oppiacei e / o ridotta analgesia. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive metilnaltrexone bromuro per tali pazienti.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente privo di sodio.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Metilnaltrexone bromuro non influisce sulla farmacocinetica dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP). Metilnaltrexone bromuro è minimamente metabolizzato dagli isoenzimi CYP. Studi di metabolismo *in vitro* suggeriscono che metilnaltrexone bromuro non inibisce

l'attività di CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4, mentre è un debole inibitore del metabolismo di un modello di substrato del CYP2D6. In uno studio clinico di interazione tra medicinali in soggetti adulti maschi sani si è evinto che una dose sottocutanea di 0,3 mg/kg di metilnaltrexone bromuro non influisce significativamente sul metabolismo del destrometorfano, un substrato del CYP2D6.

L'interazione potenziale tra farmaci, collegata al transporter cationico organico (OCT), tra metilnaltrexone bromuro e un OCT inibitore è stata studiata in 18 soggetti sani confrontando i profili farmacocinetici a dose singola di metilnaltrexone bromuro prima e dopo la somministrazione di dosi multiple da 400 mg di cimetidina. La clearance renale di metilnaltrexone bromuro era ridotta in seguito alla somministrazione di dosi multiple di cimetidina (da 31 L/h a 18 L/h). Ad ogni modo ciò ha comportato solo una minima riduzione della clearance totale (da 107 L/h a 95 L/h). In conseguenza di ciò nessuna variazione significativa nell'AUC del metilnaltrexone bromuro, in aggiunta alla $C_{max}$, è stata osservata prima e dopo la somministrazione di dosi multiple di cimetidina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di metilnaltrexone bromuro in donne in gravidanza non sono sufficienti. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Metilnaltrexone bromuro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se metilnaltrexone bromuro sia escreto nel latte umano materno. Studi sugli animali hanno mostrato che metilnaltrexone bromuro è escreto nel latte materno. La decisione sull'eventualità di continuare/interrompere l'allattamento al seno o se continuare/interrompere il trattamento con metilnaltrexone bromurodeve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con metilnaltrexone bromuro per la donna.

Fertilità

Le iniezioni sottocutanee di Relistor a 150 mg/kg/giorno hanno diminuito la fertilità nei topi. Dosi fino a 25 mg/kg/giorno (18 volte l'esposizione [AUC] negli esseri umani a una dose sottocutanea di 0,3 mg/kg) non hanno alterato la fertilità o la funzione riproduttiva generale.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Metilnaltrexone bromuro ha un'influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Potrebbero verificarsi capogiri, e ciò potrebbe influenzare la capacità di guida o di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse in tutti i pazienti esposti a metilnaltrexone bromuro durante tutti gli studi controllati con placebo erano dolore addominale, nausea, diarrea e flatulenza. Generalmente queste reazioni erano da lievi a moderate.

Lista in tabelle delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: capogiri

Comuni: sintomi simili a quelli da astinenza agli oppioidi (come brividi, tremore, rinorrea, piloerezione, vampate di calore, palpitazione, iperidrosi, vomito, dolore addominale)

*Patologie gastrointestinali*

Non nota: Perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

Comune: Vomito

Molto comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, flatulenza

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: reazioni al sito di iniezione (ad es. sensazione pungente, bruciore, dolore, rossore, edema)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V

### 4.9 Sovradosaggio

In uno studio su volontari sani si è notata ipotensione ortostatica associata ad una dose di 0,64 mg/kg somministrata come un bolo endovenoso.

In caso di sovradosaggio, segni e sintomi di ipotensione ortostatica devono essere monitorati e il medico deve essere informato. Il trattamento deve essere iniziato in modo appropriato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Lassativi, Antagonisti periferici dei recettori per gli oppioidi, codice ATC: A06AH01

Meccanismo d'azione

Metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo degli oppioidi che si lega al recettore mu. Studi *in vitro* hanno dimostrato che metilnaltrexone bromuro è un antagonista del recettore mu-oppioide (costante di inibizione [$K_i$] = 28 nM), con potenza 8 volte minore per i recettori degli oppioidi di tipo kappa ($K_i$ = 230 nM) e affinità molto ridotta per i recettori degli oppioidi di tipo delta.

Essendo un'ammina quaternaria, l'abilità di metilnaltrexone bromuro di attraversare la barriera ematoencefalica è limitata. Ciò consente al metilnaltrexone bromuro di agire come antagonista mu-

oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioido-mediati sul sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con dolore cronico non oncologico*
L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con dolore cronico non oncologico sono state dimostrate in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato, controllato con placebo (Studio 3356). In tale studio, l'età mediana dei pazienti era di 49 anni (intervallo 23-83); il 60 % dei pazienti erano donne. La maggior parte dei pazienti presentava una diagnosi primaria di dolore lombare.
Lo Studio 3356 ha confrontato regimi di trattamento di 4 settimane con metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno e metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni con placebo. Il periodo di 4 settimane in doppio cieco è stato seguito da un periodo di 8 settimane in aperto, durante il quale metilnaltrexone bromuro doveva essere utilizzato secondo necessità, ma con una frequenza non superiore a una volta al giorno. Un totale di 460 pazienti (metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno, n=150, metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni, n=148, placebo, n=162) è stato trattato nel periodo in doppio cieco. I pazienti presentavano anamnesi di dolore cronico non oncologico e stavano assumendo oppioidi a dosaggi stabili di almeno 50 mg di dosi equivalenti di morfina orale al giorno. I pazienti presentavano costipazione indotta da oppioidi (< 3 movimenti intestinali senza terapia lassativa di rescue per settimana durante il periodo di screening). Ai pazienti è stato richiesto di interrompere tutte le precedenti terapie a base di lassativi.

Il primo endpoint co-primario è stato rappresentato dalla proporzione di pazienti con movimenti intestinali senza terapia lassativa di rescue (RFBM) entro 4 ore dalla prima somministrazione della dose; il secondo endpoint co-primario è stato invece rappresentato dalla percentuale di iniezioni attive che causano RFBM entro 4 ore nella fase in doppio cieco. Un RFBM è stato definito come movimento intestinale avvenuto senza terapia lassativa durante le 24 ore precedenti.

La proporzione di pazienti che presentavano RFBM entro 4 ore dalla prima dose è stata del 34,2 % nel gruppo combinato trattato con metilnaltrexone bromuro vs. del 9,9 % nel gruppo trattato con placebo ($p < 0,001$). La percentuale media di metilnaltrexone bromuro che causa RFBM entro 4 ore è stata del 28,9 % e 30,2 % rispettivamente per il gruppo che assumeva il farmaco una volta al giorno e quello che lo assumeva a giorni alterni vs. del 9,4 % e 9,3 % rispettivamente per il corrispondente regime con placebo ($p < 0,001$).

L'endpoint chiave secondario della variazione media aggiustata dal basale in RFBM settimanale è stato di 3,1 nel gruppo trattato con metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno, di 2,1 nel gruppo trattato con metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni e di 1,5 nel gruppo trattato con placebo nel corso del periodo di 4 settimane in doppio cieco. La differenza tra metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno e placebo di 1,6 RFBM a settimana è significativa a livello statistico ($p < 0,001$) e clinico.

Un altro endpoint secondario ha valutato la proporzione di pazienti con ≥ 3 RFBM a settimana durante la fase di 4 settimane in doppio cieco. Questa è stata raggiunta nel 59 % dei pazienti nel gruppo che riceveva una dosa giornaliera di metilnaltrexone pari a 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), nel 61 % dei pazienti che la assumevano a giorni alterni ($p < 0,001$ vs. placebo) e nel 38 % dei pazienti trattati con placebo. Un'analisi supplementare ha valutato la percentuale di pazienti che raggiungevano ≥ 3 RFBM completi a settimana e un aumento ≥ 1 di RFBM completi a settimana in almeno 3 delle 4 settimane di trattamento. Quanto sopra è stato raggiunto nel 28,7 % dei pazienti nel gruppo che a cui era somministrata una dose giornaliera di metilnaltrexone 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), nel 14,9 % dei pazienti che la assumevano a giorni alterni ($p = 0,012$ vs. placebo) e nel 6,2 % dei pazienti trattati con placebo.

Non vi sono state evidenze di alcun effetto differenziale in base al genere sulla sicurezza o sull'efficacia. L'effetto sull'etnia non poteva essere analizzato poiché la popolazione in studio era

prevalentemente (90 %) Caucasica. La dose giornaliera mediana di oppioidi non ha registrato alcuna variazione significativa dal basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro né in quelli trattati con placebo.

Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dal basale nei pain score (scala di valutazione del dolore) né nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro né in quelli trattati con placebo.

L'utilizzo di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi oltre 48 settimane non è stato valutato nelle sperimentazioni cliniche.

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata*
L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti che ricevono cure palliative è stata dimostrata in due studi clinici in doppio cieco randomizzati, controllati con placebo. In tali studi l'età mediana era di 68 anni (intervallo 21-100); 51 % erano donne. In entrambi gli studi i pazienti avevano una malattia in fase terminale ed un'aspettativa di vita limitata, per la maggior parte di loro la diagnosi primaria era cancro incurabile; per altri la diagnosi primaria era BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva)/enfisema all'ultimo stadio, malattia cardiovascolare/insufficienza cardiaca, malattia di Alzheimer/demenza, HIV/AIDS, o altre malattie in fase terminale. Prima dello screening i pazienti avevano una costipazione indotta da oppioidi definita come meno di 3 movimenti intestinali nella settimana precedente o nessun movimento intestinale da più di 2 giorni.

Lo Studio 301 ha confrontato metilnaltrexone bromuro somministrato come una dose singola sottocutanea, in doppio cieco, da 0,15 mg/kg o da 0,3 mg/kg, verso placebo. La dose in doppio cieco era seguita da una somministrazione in aperto per un periodo di 4 settimane dove metilnaltrexone bromuro poteva essere utilizzato quando necessario, con una frequenza non maggiore di una dose nell'arco di 24 ore. Durante entrambi i periodi di studio i pazienti continuavano il loro regime lassativo usuale. Un totale di 154 pazienti (47 trattati con 0,15 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, 55 con 0,3 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, 52 con placebo) sono stati trattati nella fase in doppio cieco. L'endpoint primario era la proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dalla dose in doppio cieco del medicinale in studio. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano un tasso significativamente più alto di evacuazione entro 4 ore dalla dose in doppio cieco (62 % per 0,15 mg/kg e 58 % per 0,3 mg/kg) rispetto ai pazienti trattati con placebo (14 %); $p < 0,0001$ per ogni dose rispetto al placebo.

Lo Studio 302 ha comparato in doppio cieco dosi sottocutanee di metilnaltrexone bromuro somministrato a giorni alterni per 2 settimane verso placebo. Durante la prima settimana (giorni 1, 3, 5, 7) i pazienti ricevevano 0,15 mg/kg di metilnaltrexone bromuro o placebo. Nella seconda settimana, la dose assegnata ad un paziente poteva essere aumentata a 0,30 mg/kg se il paziente aveva avuto 2 o meno evacuazioni senza terapia lassativa di rescue fino al giorno 8. In qualsiasi momento, la dose assegnata ad un paziente poteva essere ridotta sulla base della tollerabilità. Sono stati analizzati dati da 133 pazienti (62 trattati con metilnaltrexone bromuro, 71 con placebo). Due erano gli endpoint primari: proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dalla prima dose del medicinale in studio e proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dopo almeno 2 delle prime 4 dosi del medicinale. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano un tasso più alto di evacuazione entro 4 ore dalla prima dose (48 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo (16 %); $p < 0,0001$. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano anche un tasso significativamente più alto di evacuazione entro 4 ore dopo almeno 2 delle prime 4 dosi del medicinale (52 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo (9 %); $p < 0,0001$. La consistenza delle feci non era significativamente migliorata nei pazienti che avevano feci morbide al basale.

In entrambi gli studi, non c'era evidenza di effetti differenti in funzione dell'età o del sesso sulla sicurezza o efficacia. L'effetto sull'etnianon poteva essere analizzato in quanto la popolazione in studio era in predominanza Caucasica (88 %).

Il mantenimento nel tempo della risposta è stato dimostrato nello Studio 302, nel quale il tasso di risposta di evacuazione era stabile dalla 1° alla 7° dose nel corso del periodo in doppio cieco di due settimane.

L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro sono state inoltre dimostrate in un trattamento in aperto somministrando il farmaco dal 2° giorno fino alla 4° settimana nello Studio 301, e in due studi di estensione in aperto (301EXT e 302EXT) nel quale metilnaltrexone bromuro è stato dato quando necessario fino a 4 mesi (solo 8 pazienti fino a questo momento). Un totale di 136, 21 e 82 pazienti hanno ricevuto almeno una dose in aperto rispettivamente negli studi 301, 301EXT e 302 EXT. Relistor è stato somministrato ogni 3,2 giorni (intervallo mediano tra le dosi, con un range di 1 – 39 giorni).

Il tasso di risposta all'evacuazione è rimasto costante durante gli studi di estensione per quei pazienti che hanno continuato il trattamento.

Non è stata riscontrata alcuna relazione significativa tra la dose di oppiodi al basale e la risposta all'evacuazione in pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro in questi studi. Inoltre, la dose di oppioidi mediana giornaliera non variava significativamente da quella al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro che nei pazienti trattati con placebo. Non ci sono state modifiche clinicamente rilevanti nei punteggi del dolore rilevati al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro che con placebo.

Effetto sulla ripolarizzazione cardiaca

In uno studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli basato sulla valutazione dell'ECG sono state somministrate dosi singole sottocutanee di metilnaltrexone bromuro (0,15, 0,30 e 0,50 mg/kg) in 207 volontari sani; nessun segnale di prolungamento dell'intervallo QT/QTc o nessuna evidenza di un effetto su parametri di ECG secondari o sulla morfologia dell'onda ECG sono stati riscontrati nel confronto con placebo e con il gruppo di controllo positivo (400 mg di moxifloxacina somministrata oralmente).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Metilnaltrexone bromuro è assorbito rapidamente, con picchi di concentrazione ($C_{max}$) raggiunti approssimativamente 0,5 ore successive alla somministrazione sottocutanea. La $C_{max}$ e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) aumentano all'aumentare della dose da 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg in maniera proporzionale alla dose. La biodisponibilità assoluta di una dose sottocutanea di 0,30 mg/kg rispetto ad una dose endovenosa di 0,30 mg/kg è pari all' 82 %.

Distribuzione

Metilnaltrexone bromuro è distribuito moderatamente a livello tissutale. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (steady state, Vss) è approssimativamente 1,1 L/kg. Metilnaltrexone bromuro è minimamente legato alle proteine plasmatiche (11,0 % - 15,3 %) come determinato dalla dialisi all'equilibrio.

Biotrasformazione

Metilnaltrexone bromuro è metabolizzato in modesta quantità nell'uomo in base alla quantità di metaboliti di metilnaltrexone bromuro recuperati durante la fase di escrezione. La conversione negli isomeri del 6-metil-naltrexolo e metilnaltrexone solfato sembra essere il primo passaggio metabolico. Ognuno degli isomeri del 6-metil-naltrexolo ha attività antagonista moderatamente minore del metilnaltrexone bromuro, e una esposizione nel plasma più bassa approssimativamente dell'8 % dei

materiali relativi al prodotto. Metilnaltrexone solfato è un metabolita inattivo e presente nel plasma ad un livello approssimativamente pari al 25 % dei materiali relativi al prodotto. La N-demetilazione del metilnaltrexone bromuro per generare naltrexone non è significativa, incidendo solo per lo 0,06 % della dose somministrata.

Eliminazione

Metilnaltrexone bromuro è eliminato principalmente come principio attivo immodificato. Circa metà della dose è escreta con le urine e un po' meno con le feci. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) è approssimativamente di 8 ore.

Popolazioni speciali

*Pazienti con compromissione epatica*
L'effetto di una compromissione epatica da lieve a moderata sull'esposizione sistemica al metilnaltrexone bromuro è stato studiato in 8 soggetti, con Child-Pugh Class A e B, confrontandoli con soggetti sani. I risultati non hanno mostrato nessun effetto significativo dello status di compromissione epatica sull'AUC o la $C_{max}$ di metilnaltrexone bromuro. L'effetto di una grave compromissione epatica sulla farmacocinetica del metilnaltrexone bromuro non è stato studiato.

*Pazienti con compromissione renale*
In uno studio di volontari con gradi variabili di insuffcienza renale riceventi una dose singola di 0,30 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, la compromissione renale aveva un effetto marcato sull'escrezione renale del metilnaltrexone. La clearance renale del metilnaltrexone bromuro diminuiva all'aumentare della severità della compromissione renale. Una grave compromissione renale comportava una diminuzione della clearance renale del metilnaltrexone bromuro da 8 a 9 volte; comunque, ciò risultava in un aumento di solo 2 volte nell'esposizione totale al metilnaltrexone bromuro (AUC). La $C_{max}$ non era modificata in modo significativo. Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione renale all'ultimo stadio necessitanti dialisi.

*Popolazione pediatrica*
Non sono stati condotti studi nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

*Popolazione anziana*
In uno studio comparativo dei profili farmacocinetici di dosi endovenose singole e multiple di metilnaltrexone bromuro ad una dose di 24 mg tra soggetti sani, giovani (10 soggetti, 18-45 anni) ed anziani (10 soggetti, da 65 anni in su), l'effetto dell'età sull'esposizione al metilnaltrexone bromuro è risultato minimo. I livelli allo steady-state di $C_{max}$ ed AUC negli anziani erano 545 ng/mL e 412 ng•h/mL rispettivamente, ovvero approssimativamente 8,1 % e 20 % maggiore di quelli nei soggetti giovani. Pertanto, non è raccomandato nessun adeguamento del dosaggio in base all'età.

*Genere*
Non sono state osservate significative differenze in funzione del genere.

*Peso*
Un'analisi integrata di dati farmacocinetici in soggetti sani ha indicato che l'esposizione al metilnaltrexone bromuro adeguando la dose in base al peso (mg/kg) aumentava proporzionalmente al peso corporeo. L'esposizione media al metilnaltrexone bromuro a 0,15 mg/kg, in un intervallo di peso da 38 a 114 kg, era 179 ng•h/mL (intervallo: 139-240). Tale esposizione per una dose di 0,15 mg/kg può essere raggiunta con un adeguamento del dosaggio basato su fasce di peso utilizzando una dose di 8 mg nel caso in cui il peso corporeo sia compreso in un intervallo tra 38 kg e minore di 62 kg e una dose di 12 mg nel caso in cui il peso corporeo sia compreso tra 62 e 114 kg, consentendo una esposizione media di 187 ng•h/mL (intervallo: 148-220). Inoltre, l'analisi ha mostrato che una dose pari a 8 mg per pesi corporei compresi in un intervallo tra 38 kg e minori di 62 kg e una dose pari a 12 mg per pesi corporei compresi tra 62 e 114 kg, corrispondono a dosi medie di

0,16 mg/kg (intervallo: 0,21-0,13) e 0,16 mg/kg (intervallo: 0,19-0,11) rispettivamente, in base alla distribuzione dei pesi corporei dei pazienti partecipanti agli studi 301 e 302.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety farmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli effetti cardiaci sono stati osservati in alcuni studi non-clinici sui cani (prolungamento dei potenziali d'azione nelle fibre del Purkinje o prolungamento dell'intervallo QTc). Il meccanismo di tale effetto non è noto; ad ogni modo sembra non coinvolgere il canale ionico cardiaco di tipo umano del potassio (hERG).

Iniezioni sottocutanee di Relistor a 150 mg/kg/die diminuivano la fertilità nei ratti. Dosi fino a 25 mg/kg/die (18 volte l'esposizione [AUC] nell'uomo a dosi sottocutanee di 0,3 mg/kg) non hanno influenzato la fertilità o la performance riproduttiva generale.

Non ci sono state evidenze di teratogenicità nei ratti o nei topi. Iniezioni sottocutanee di Relistor a 150/100 mg/kg/die nei ratti portava a progenie con pesi più bassi; dosi fino a 25 mg/kg/die (18 volte l'esposizione [AUC] nell'uomo a dosi sottocutanee di 0,3 mg/kg) non avevano effetto sul travaglio, parto o sopravvivenza e crescita della progenie.

Metilnaltrexone bromuro è escreto attraverso il latte di ratti che allattano.

Sono stati effettuati studi in ratti e cani giovani. A seguito di iniezione endovenosa di metilnaltrexone bromuro, si è scoperto che i ratti giovani sono più sensibili dei ratti adulti alla tossicità correlata al metilnaltrexone. Nei ratti giovani, dopo somministrazione endovenosa di metilnaltrexone bromuro per 13 settimane, i sintomi clinici avversi (incidenze di convulsioni e respiro difficoltoso) si verificavano a dosaggi (≥ 3 mg/kg/giorno) ed esposizioni (5,4 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg) più bassi di quelli che causavano una tossicità simile a quella riscontrata nei ratti adulti (20 mg/kg/giorno). Non si sono verificati effetti avversi nei ratti giovani a dosi di 1 mg/kg/giorno o nei ratti adulti a dosi di 5 mg/kg/giorno (rispettivamente 1,6 volte e 7,8 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg).

A seguito di iniezione endovenosa di metilnaltrexone bromuro per 13 settimane, è stata osservata tossicità correlata al metilnaltrexone nei cani sia giovani che adulti. Nei cani giovani ed adulti, dopo somministrazione di metilnaltrexone bromuro a dosi di 20 mg/kg/giorno, sono stati osservati sintomi clinici indicativi di tossicità a carico del SNC e prolungamento dell'intervallo QTc. Non si sono verificati effetti avversi nei cani giovani o adulti a dosi di 5 mg/kg/giorno (44 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg).

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio calcio edetato
Glicina cloridrato
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per correggere il pH)
Sodio idrossido (per correggere il pH)

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

## 6.3 Periodo di validità

4 anni.

Validità del prodotto nella siringa:

A causa della sensibilità alla luce, la soluzione iniettabile deve essere utilizzata entro 24 ore.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale nella siringa vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da utilizzarsi una sola volta in vetro flint, trasparente, di tipo I, con tappo in gomma butilica grigia, e sigilli in alluminio con cappuccio rimovibile.

Ogni flaconcino contiene 0,6 mL di soluzione iniettabile.

Dimensioni del contenitore di 1 flaconcino; o
2 flaconcini con 2 siringhe sterili per iniezione da 1 mL con ago per iniezione retrattile e 4 salviettine alcool imbevute; o
7 flaconcini con 7 siringhe sterili per iniezione da 1 mL con ago per iniezione retrattile e 14 salviettine alcool imbevute; o
2 flaconcini con 2 siringhe sterili per iniezione da 1 mL con ago di sicurezza per iniezione e 4 salviettine alcool imbevute; o
7 flaconcini con 7 siringhe sterili per iniezione da 1 mL con ago di sicurezza per iniezione e 14 salviettine alcool imbevute.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 luglio 2008
Data del rinnovo più recente: 27 maggio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 8 mg soluzione iniettabile nella siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita da 0,4 mL contiene 8 mg di metilnaltrexone bromuro.

Un mL di soluzione contiene 20 mg di metilnaltrexone bromuro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).
Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, essenzialmente libera da particelle visibili.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Relistor è indicato per il trattamento della costipazione indotta da oppioidi nel caso in cui la risposta alla terapia lassativa non è stata sufficiente in pazienti adulti dai 18 anni di età.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con dolore cronico (tranne pazienti sottoposti a cure palliative con malattia avanzata)*
La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 12 mg (0,6 mL di soluzione) per via sottocutanea, secondo necessità, somministrata ad almeno 4 dosi settimanali, fino a una volta al giorno (7 dosi a settimana).

In questi pazienti, il trattamento con i comuni lassativi deve essere interrotto al momento dell'inizio della cura con Relistor (vedere sezione 5.1).

La presentazione sotto forma di siringa preriempita di 8 mg di Relistor deve essere utilizzata esclusivamente per trattare questi pazienti laddove le condizioni di salute esistenti richiedano la diminuzione del dosaggio fino a 8 mg (0,4 mL di soluzione) - si veda Popolazioni speciali.

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata (pazienti sottoposti a cure palliative)*

La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 8 mg (0,4 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 38-61 kg) o 12 mg (0,6 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 62-114 kg).

Lo schema di somministrazione usuale è una dose singola a giorni alterni. In base alle esigenze cliniche possono essere somministrate dosi ad intervalli più lunghi.

I pazienti possono ricevere due dosi consecutive a distanza di 24 ore, solo nel caso in cui non ci sia stata risposta (movimento intestinale) alla dose del giorno precedente.

Pazienti il cui peso sia inferiore ai 38 kg o superiore ai 114 kg devono usare i flaconcini di Relistor poichè la dose mg/kg raccomandata non può essere adeguatamente rilasciata con la siringa preriempita.

Nei pazienti sottoposti a cure palliative, Relistor è aggiunto al trattamento lassativo comune (vedere sezione 5.1).

Popolazioni speciali

*Popolazione anziana*
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

*Pazienti con compromissione renale*
In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina minore di 30 mL/min), la dose di metilnaltrexone bromuro deve essere ridotta da 12 mg a 8 mg (0,4 mL di soluzione) per coloro il cui peso sia compreso tra 62-114 kg. Pazienti con grave compromissione renale il cui peso non sia compreso nell'intervallo 62-114 kg (vedere paragrafo 5.2) devono ridurre la loro dose mg/kg del 50 %. Questi pazienti devono usare i flaconcini di Relistor e non la siringa preriempita. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione renale all'ultimo stadio in dialisi, e metilnaltrexone bromuro non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Pazienti con compromissione epatica*
Nessun adeguamento della dose è necessario in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati su pazienti con grave insuffcienza epatica (Child-Pugh Class C), e metilnaltrexone bromuro non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia di metilnaltrexone bromuro in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Relistor è somministrato come iniezione sottocutanea.

Si raccomanda di ruotare i siti di iniezione. Non iniettare in zone dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita. Aree con cicatrici o smagliature devono essere evitate.

Le tre aree del corpo raccomandate per l'iniezione di Relistor sono la parte superiore delle gambe, l'addome e la parte superiore delle braccia.

Relistor può essere iniettato indipendentemente dall'eventuale assunzione di cibo.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso di metilnaltrexone bromuro in pazienti con nota o sospetta ostruzione gastrointestinale di tipo meccanico, in pazienti a rischio aumentato di ostruzione ricorrente o in pazienti con addome acuto chirurgico è controindicato a causa del rischio potenziale di perforazione gastrointestinale.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravità e peggioramento dei sintomi

I pazienti devono essere avvisati di segnalare prontamente sintomi gravi, persistenti e/o che tendano a peggiorare.

In caso di grave o persistente diarrea durante il trattamento i pazienti devono essere avvertiti di non continuare la terapia con metilnaltrexone bromuro e di consultare il medico.

Costipazione non relazionata all'uso di oppioidi
L'attività di metilnaltrexone bromuro è stata studiata nei pazienti con costipazione indotta da oppioidi. Pertanto Relistor non deve essere utilizzato per trattare pazienti con costipazione non collegata all'uso di oppioidi.

In caso di grave o persistente diarrea durante il trattamento i pazienti devono essere avvertiti di non continuare la terapia con metilnaltrexone bromuro e consultare il medico.

Insorgenza rapida del movimento intestinale
Dati provenienti da studi clinici suggeriscono che il trattamento con metilnaltrexone bromuro comporta una rapida insorgenza (mediamente entro 30-60 minuti) del movimento intestinale.

Durata del trattamento

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata*
Il trattamento con metilnaltrexone bromuro non è stato studiato nei pazienti adulti con malattia avanzata in studi clinici di durata maggiore a 4 mesi, e deve pertanto essere utilizzato solo per un periodo di tempo limitato (vedere sezione 5.1)

Compromissione epatica o renale
Metilnaltrexone bromuro non è raccomandato per i pazienti con grave compromissione epatica o con compromissione renale all'ultimo stadio che richiedano dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Condizioni gastrointestinali e perforazione gastrointestinale
Metilnaltrexone bromuro deve essere usato con cautela con lesioni note o sospette dell'apparato gastrointestinale.

L'uso di metilnaltrexone bromuro nei pazienti con colostomia, catetere peritoneale, malattia diverticolare acuta o ritenzione fecale non è stato studiato. Pertanto, Relistor deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Nel periodo successivo all'autorizzazione del prodotto sono stati segnalati casi di perforazione gastrointestinale dopo l'uso di metilnaltrexone bromuro in pazienti con condizioni che possono essere associate con la riduzione localizzata o diffusa dell'integrità strutturale nella parete del tratto gastrointestinale (ad esempio, ulcera peptica, pseudo ostruzione (sindrome di Ogilvie), malattia diverticolare, tumori infiltranti maligni del tratto gastrointestinale o metastasi peritoneali). Quando si utilizza metilnaltrexone bromuro in pazienti con queste condizioni o altre condizioni che potrebbero comportare l'integrità alterata della parete tratto gastrointestinale (ad esempio, il morbo di Crohn) deve essere preso in considerazione il profilo complessivo rischio-beneficio. I pazienti devono essere monitorati in caso di dolore addominale grave, persistente o peggiorato; se si verifica questo sintomo, metilnaltrexone bromuro deve essere interrotto.

Astinenza da oppiacei
Sintomi compatibili con astinenza da oppiacei, inclusi iperidrosi, brividi, vomito, dolore addominale, palpitazioni, e rossore si sono verificati in pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro. I pazienti che hanno rotture nella barriera emato-encefalica possono avere un rischio aumentato di astinenza da oppiacei e / o ridotta analgesia. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive metilnaltrexone bromuro per tali pazienti.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente privo di sodio.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Metilnaltrexone bromuro non influisce sulla farmacocinetica dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP). Metilnaltrexone bromuro è minimamente metabolizzato dagli isoenzimi CYP. Studi di metabolismo *in vitro* suggeriscono che metilnaltrexone bromuro non inibisce l'attività di CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4, mentre è un debole inibitore del metabolismo di un modello di substrato del CYP2D6. In uno studio clinico di interazione tra medicinali in soggetti adulti maschi sani si è evinto che una dose sottocutanea di 0,3 mg/kg di metilnaltrexone bromuro non influisce significativamente sul metabolismo del destrometorfano, un substrato del CYP2D6.

L'interazione potenziale tra farmaci, collegata al transporter cationico organico (OCT), tra metilnaltrexone bromuro e un OCT inibitore è stata studiata in 18 soggetti sani confrontando i profili farmacocinetici a dose singola di metilnaltrexone bromuro prima e dopo la somministrazione di dosi multiple da 400 mg di cimetidina. La clearance renale di metilnaltrexone bromuro era ridotta in seguito alla somministrazione di dosi multiple di cimetidina (da 31 L/h a 18 L/h). Ad ogni modo ciò ha comportato solo una minima riduzione della clearance totale (da 107 L/h a 95 L/h). In conseguenza di ciò nessuna variazione significativa nell'AUC del metilnaltrexone bromuro, in aggiunta alla $C_{max}$, è stata osservata prima e dopo la somministrazione di dosi multiple di cimetidina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di metilnaltrexone bromuro in donne in gravidanza non sono sufficienti. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Metilnaltrexone bromuro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se metilnaltrexone bromuro sia escreto nel latte umano materno. Studi sugli animali hanno mostrato che metilnaltrexone bromuro è escreto nel latte materno. La decisione sull'eventualità di continuare/interrompere l'allattamento al seno o se continuare/interrompere il trattamento con metilnaltrexone bromuro deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con metilnaltrexone bromuro per la donna.

Fertilità

Le iniezioni sottocutanee di Relistor a 150 mg/kg/giorno hanno diminuito la fertilità nei topi. Dosi fino a 25 mg/kg/giorno (18 volte l'esposizione [AUC] negli esseri umani a una dose sottocutanea di 0,3 mg/kg) non hanno alterato la fertilità o la funzione riproduttiva generale.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Metilnaltrexone bromuro ha un'influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Potrebbero verificarsi capogiri, e ciò potrebbe influenzare le capacità di guida o di utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse in tutti i pazienti esposti a metilnaltrexone bromuro durante tutti gli studi controllati con placebo erano dolore addominale, nausea, diarrea e flatulenza. Generalmente queste reazioni erano da lievi a moderate.

Lista in tabelle delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: capogiri

Comuni: sintomi simili a quelli da astinenza agli oppioidi (come brividi, tremore, rinorrea, piloerezione, vampate di calore, palpitazione, iperidrosi, vomito, dolore addominale)

*Patologie gastrointestinali*

Non nota: perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

Comune: Vomito

Molto comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, flatulenza

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: reazioni al sito di iniezione (ad es. sensazione pungente, bruciore, dolore, rossore, edema)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V

## 4.9 Sovradosaggio

In uno studio su volontari sani si è notata ipotensione ortostatica associata ad una dose di 0,64 mg/kg somministrata come un bolo endovenoso.

In caso di sovradosaggio, segni e sintomi di ipotensione ortostatica devono essere monitorati e il medico deve essere informato. Il trattamento deve essere iniziato in modo appropriato.

# 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Lassativi, Antagonisti periferici dei recettori per gli oppioidi, codice ATC: A06AH01

Meccanismo d'azione

Metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo degli oppioidi che si lega al recettore mu. Studi *in vitro* hanno dimostrato che metilnaltrexone bromuro è un antagonista al recettore mu-oppioide (costante di inibizione [$K_i$] = 28 nM), con potenza 8 volte minore per i recettori degli oppioidi di tipo kappa ($K_i$ = 230 nM) e affinità molto ridotta per i recettori degli oppioidi di tipo delta.

Essendo un'ammina quaternaria, l'abilità di metilnaltrexone bromuro di attraversare la barriera ematoencefalica è limitata. Ciò consente al metilnaltrexone bromuro di agire come antagonista mu-oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioido-mediati sul sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con dolore cronico non oncologico (dosaggio di 12 mg)*
L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con dolore cronico non oncologico sono state dimostrate in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato, controllato con placebo (Studio 3356). In tale studio, l'età mediana dei pazienti era di 49 anni (intervallo 23-83); il 60 % dei pazienti erano donne. La maggior parte dei pazienti presentava una diagnosi primaria di dolore lombare.
Lo Studio 3356 ha confrontato regimi di trattamento di 4 settimane con metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno e metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni con placebo. Il periodo di 4 settimane in doppio cieco è stato seguito da un periodo di 8 settimane in aperto, durante il quale metilnaltrexone bromuro doveva essere utilizzato secondo necessità, ma con una frequenza non superiore a una volta al giorno. Un totale di 460 pazienti (metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno, n=150, metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni, n=148, placebo, n=162) è stato trattato nel periodo in doppio cieco. I pazienti presentavano anamnesi di dolore cronico non oncologico e stavano assumendo oppioidi a dosaggi stabili di almeno 50 mg di dosi equivalenti di morfina orale al giorno. I pazienti presentavano costipazione indotta da oppioidi (< 3 movimenti intestinali senza terapia lassativa di rescue per settimana durante il periodo di screening). Ai pazienti è stato richiesto di interrompere tutte le precedenti terapie a base di lassativi.

Il primo endpoint co-primario è stato rappresentato dalla proporzione di pazienti con movimenti intestinali senza terapia lassativa di rescue (RFBM) entro 4 ore dalla prima somministrazione della dose; il secondo endpoint co-primario è stato invece rappresentato dalla percentuale di iniezioni attive che causano RFBM entro 4 ore nella fase in doppio cieco. Un RFBM è stato definito come movimento intestinale avvenuto senza terapia lassativa durante le 24 ore precedenti.

La proporzione di pazienti che presentavano RFBM entro 4 ore dalla prima dose è stata del 34,2 % nel gruppo combinato trattato con metilnaltrexone bromuro vs. del 9.9 % nel gruppo trattato con placebo ($p < 0,001$). La percentuale media di metilnaltrexone bromuro che causa RFBM entro 4 ore è stata del 28,9 % e 30,2 % rispettivamente per il gruppo che assumeva il farmaco una volta al giorno e quello che lo assumeva a giorni alterni vs. del 9,4 % e 9,3 % rispettivamente per il corrispondente trattamento con placebo ($p < 0,001$).

L'endpoint chiave secondario della variazione media aggiustata dal basale in RFBM settimanale è stato di 3,1 nel gruppo trattato con metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno, di 2,1 nel gruppo trattato con metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni e di 1,5 nel gruppo trattato con placebo nel corso del periodo di 4 settimane in doppio cieco. La differenza tra metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno e placebo di 1,6 RFBM a settimana è significativa a livello statistico ($p < 0,001$) e clinico.

Un altro endpoint secondario ha valutato la proporzione di pazienti con ≥ 3 RFBM a settimana durante la fase di 4 settimane in doppio cieco. Questa è stata raggiunta nel 59% dei pazienti nel gruppo che riceveva una dosa giornaliera di metilnaltrexone pari a 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), nel 61 % dei

pazienti che la assumevano a giorni alterni ($p < 0,001$ vs. placebo) e nel 38 % dei pazienti trattati con placebo. Un'analisi supplementare ha valutato la percentuale di pazienti che raggiungevano ≥ 3 RFBM completi a settimana e un aumento ≥ 1 di RFBM completi a settimana in almeno 3 delle 4 settimane di trattamento. Quanto sopra è stato raggiunto nel 28,7 % dei pazienti nel gruppo che a cui era somministrata una dose giornaliera di metilnaltrexone 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), nel 14,9 % dei pazienti che la assumevano a giorni alterni ($p = 0,012$ vs. placebo) e nel 6,2 % dei pazienti trattati con placebo.

Non vi sono state evidenze di alcun effetto differenziale in base al genere sulla sicurezza o sull'efficacia. L'effetto sull'etnia poiché la popolazione in studio era prevalentemente (90 %) Caucasica. La dose giornaliera mediana di oppioidi non ha registrato alcuna variazione significativa dal basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro né in quelli trattati con placebo.

Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dal basale nei pain score (scala di valutazione del dolore) né nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro né in quelli trattati con placebo.

L'utilizzo di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi oltre 48 settimane non è stato valutato nelle sperimentazioni cliniche.

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata*
L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti che ricevono cure palliative è stata dimostrata in due studi clinici in doppio cieco randomizzati, controllati con placebo. In tali studi l'età mediana era di 68 anni (intervallo 21-100); 51 % erano donne. In entrambi gli studi i pazienti avevano una malattia in fase terminale ed un'aspettativa di vita limitata, per la maggior parte di loro la diagnosi primaria era cancro incurabile; per altri la diagnosi primaria era BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva)/enfisema all'ultimo stadio, malattia cardiovascolare/insufficienza cardiaca, malattia di Alzheimer/demenza, HIV/AIDS, o altre malattie in fase terminale. Prima dello screening i pazienti avevano una costipazione indotta da oppioidi definita come meno di 3 movimenti intestinali nella settimana precedente o nessun movimento intestinale da più di 2 giorni.

Lo Studio 301 ha confrontato metilnaltrexone bromuro somministrato come una dose singola sottocutanea, in doppio cieco, da 0,15 mg/kg o da 0,3 mg/kg, verso placebo. La dose in doppio cieco era seguita da una somministrazione in aperto per un periodo di 4 settimane dove metilnaltrexone bromuro poteva essere utilizzato quando necessario, con una frequenza non maggiore di una dose nell'arco di 24 ore. Durante entrambi i periodi di studio i pazienti continuavano il loro regime lassativo usuale. Un totale di 154 pazienti (47 trattati con 0,15 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, 55 con 0,3 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, 52 con placebo) sono stati trattati nella fase in doppio cieco. L'endpoint primario era la proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dalla dose in doppio cieco del medicinale in studio. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano un tasso significativamente più alto di evacuazione entro 4 ore dalla dose in doppio cieco (62 % per 0,15 mg/kg e 58 % per 0,3 mg/kg) rispetto ai pazienti trattati con placebo (14 %); $p < 0,0001$ per ogni dose rispetto al placebo.

Lo Studio 302 ha comparato in doppio cieco dosi sottocutanee di metilnaltrexone bromuro somministrato a giorni alterni per 2 settimane, verso placebo. Durante la prima settimana (giorni 1, 3, 5, 7) i pazienti ricevevano 0,15 mg/kg di metilnaltrexone bromuro o placebo. Nella seconda settimana, la dose assegnata ad un paziente poteva essere aumentata a 0,30 mg/kg se il paziente aveva avuto 2 o meno evacuazioni senza terapia lassativa di rescue fino al giorno 8. In qualsiasi momento la dose assegnata ad un paziente poteva essere ridotta sulla base della tollerabilità. Sono stati analizzati dati da 133 pazienti (62 trattati con metilnaltrexone bromuro, 71 con placebo). Due erano gli endpoint primari: proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dalla prima dose del medicinale in studio e proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dopo almeno 2 delle prime 4 dosi del medicinale. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano un tasso più alto di evacuazione entro 4 ore dalla prima dose (48 %)

rispetto ai pazienti trattati con placebo (16 %); p < 0,0001. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano anche un tasso significativamente più alto di evacuazione entro le 4 ore dopo almeno 2 delle prime 4 dosi del medicinale (52 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo (9 %); p < 0,0001. La consistenza delle feci non era significativamente migliorata nei pazienti che avevano feci morbide al basale.

In entrambi gli studi, non c'era evidenza di effetti differenti in funzione dell'età o del genere sulla sicurezza o efficacia. L'effetto sull'etnia non poteva essere analizzato in quanto la popolazione in studio era in predominanza Caucasica (88 %).

Il mantenimento nel tempo della risposta è stato dimostrato nello Studio 302, nel quale il tasso di risposta di evacuazione era stabile dalla 1° alla 7° dose nel corso del periodo in doppio cieco di due settimane.

L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro sono state inoltre dimostrate in un trattamento in aperto somministrando il farmaco dal 2° giorno fino alla 4° settimana nello Studio 301, e in due studi di estensione in aperto (301EXT e 302EXT) nel quale metilnaltrexone bromuro è stato dato quando necessario fino a 4 mesi (solo 8 pazienti fino a questo momento). Un totale di 136, 21 e 82 pazienti hanno ricevuto almeno una dose in aperto rispettivamente negli studi 301, 301EXT e 302 EXT. Relistor è stato somministrato ogni 3,2 giorni (intervallo mediano tra le dosi, con un range di 1 – 39 giorni).

Il tasso di risposta all'evacuazione è rimasto costante durante gli studi di estensione per quei pazienti che hanno continuato il trattamento.

Non è stata riscontrata alcuna relazione significativa tra la dose di oppiodi al basale e la risposta all'evacuazione in pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro in questi studi. Inoltre la dose di oppioidi media giornaliera non variava significativamente da quella al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro che nei pazienti trattati con placebo. Non ci sono state modifiche clinicamente rilevanti nei punteggi del dolore rilevati al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro che con placebo.

Effetto sulla ripolarizzazione cardiaca

In uno studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli basato sulla valutazione dell'ECG sono state somministrate dosi singole sottocutanee di metilnaltrexone bromuro (0,15, 0,30 e 0,50 mg/kg) in 207 volontari sani; nessun segnale di prolungamento dell'intervallo QT/QTc o nessuna evidenza di un effetto su parametri di ECG secondari o sulla morfologia dell'onda ECG sono stati riscontrati nel confronto con placebo e con il gruppo di controllo positivo (400 mg di moxifloxacina somministrata oralmente).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Metilnaltrexone bromuro è assorbito rapidamente, con picchi di concentrazione ($C_{max}$) raggiunti approssimativamente 0,5 ore successive alla somministrazione sottocutanea. La $C_{max}$ e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) aumentano all'aumentare della dose da 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg in maniera proporzionale alla dose. La biodisponibilità assoluta di una dose sottocutanea di 0,30 mg/kg rispetto ad una dose endovenosa di 0,30 mg/kg è pari all' 82 %.

Distribuzione

Metilnaltrexone bromuro è distribuito moderatamente a livello tissutale. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (steady state, Vss) è approssimativamente 1,1 L/kg. Metilnaltrexone bromuro è

minimamente legato alle proteine plasmatiche (11,0 % - 15,3 %) come determinato dalla dialisi all'equilibrio.

Biotrasformazione

Metilnaltrexone bromuro è metabolizzato in modesta quantità nell'uomo in base alla quantità di metaboliti di metilnaltrexone bromuro recuperati durante la fase di escrezione. La conversione negli isomeri del 6-metil-naltrexolo e metilnaltrexone solfato sembra essere il primo passaggio metabolico. Ognuno degli isomeri del 6-metil-naltrexolo ha attività antagonista moderatamente minore del metilnaltrexone bromuro, e una esposizione nel plasma più bassa approssimativamente dell'8 % dei materiali relativi al prodotto. Metilnaltrexone solfato è un metabolita inattivo e presente nel plasma ad un livello approssimativamente pari al 25 % dei materiali relativi al prodotto. La N-demetilazione del metilnaltrexone bromuro per generare naltrexone non è significativa, incidendo solo per lo 0,06 % della dose somministrata.

Eliminazione

Metilnaltrexone bromuro è eliminato principalmente come principio attivo immodificato. Circa metà della dose è escreta con le urine e un po' meno con le feci. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) è approssimativamente di 8 ore.

Popolazioni speciali

*Pazienti con compromissione epatica*
L'effetto di una compromissione epatica da lieve a moderata sull'esposizione sistemica al metilnaltrexone bromuro è stato studiato in 8 soggetti, con Child-Pugh Class A e B, confrontandoli con soggetti sani. I risultati non hanno mostrato nessun effetto significativo dello status di compromissione epatica sull'AUC o la $C_{max}$ di metilnaltrexone bromuro. L'effetto di una grave compromissione epatica sulla farmacocinetica del metilnaltrexone bromuro non è stato studiato.

*Pazienti con compromissione renale*
In uno studio di volontari con gradi variabili di insuffcienza renale riceventi una dose singola di 0,30 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, la compromissione renale aveva un effetto marcato sull'escrezione renale del metilnaltrexone. La clearance renale del metilnaltrexone bromuro diminuiva all'aumentare della severità della compromissione renale. Una grave compromissione renale comportava una diminuzione della clearance renale del metilnaltrexone bromuro da 8 a 9 volte; comunque, ciò risultava in un aumento di solo 2 volte nell'esposizione totale al metilnaltrexone bromuro (AUC). La $C_{max}$ non era modificata in modo significativo. Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione renale all'ultimo stadio necessitanti dialisi.

*Popolazione pediatrica*
Non sono stati condotti studi nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

*Popolazione anziana*
In uno studio comparativo dei profili farmacocinetici di dosi endovenose singole e multiple di metilnaltrexone bromuro ad una dose di 24 mg tra soggetti sani, giovani (10 soggetti, 18-45 anni) ed anziani (10 soggetti, da 65 anni in su), l'effetto dell'età sull'esposizione al metilnaltrexone bromuro è risultato minimo. I livelli allo steady-state di $C_{max}$ ed AUC negli anziani erano 545 ng/mL e 412 ng•h/mL rispettivamente, ovvero approssimativamente 8,1 % e 20 % maggiore di quelli nei soggetti giovani. Pertanto, non è raccomandato nessun adeguamento del dosaggio in base all'età.

*Genere*
Non sono state osservate significative differenze in funzione del genere.

*Peso*

Un'analisi integrata di dati farmacocinetici in soggetti sani ha indicato che l'esposizione al metilnaltrexone bromuro adeguando la dose in base al peso (mg/kg) aumentava proporzionalmente al peso corporeo. L'esposizione media al metilnaltrexone bromuro a 0,15 mg/kg, in un intervallo di peso da 38 a 114 kg, era 179 ng•h/mL (intervallo: 139-240). Tale esposizione per una dose di 0,15 mg/kg può essere raggiunta con un adeguamento del dosaggio basato su fasce di peso utilizzando una dose di 8 mg nel caso in cui il peso corporeo sia compreso in un intervallo tra 38 kg e minore di 62 kg e una dose di 12 mg nel caso in cui il peso corporeo sia compreso tra 62 e 114 kg, consentendo una esposizione media di 187 ng•h/mL (intervallo: 148-220). Inoltre l'analisi ha mostrato che una dose pari a 8 mg per pesi corporei compresi in un intervallo tra 38 kg e minori di 62 kg e una dose pari a 12 mg per pesi corporei compresi tra 62 e 114 kg, corrispondono a dosi medie di 0,16 mg/kg (intervallo: 0,21-0,13) e 0,16 mg/kg (intervallo: 0,19-0,11) rispettivamente, in base alla distribuzione dei pesi corporei dei pazienti partecipanti agli studi 301 e 302.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety farmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli effetti cardiaci sono stati osservati in alcuni studi non-clinici sui cani (prolungamento dei potenziali d'azione nelle fibre del Purkinje o prolungamento dell'intervallo QTc). Il meccanismo di tale effetto non è noto; ad ogni modo sembra non coinvolgere il canale ionico cardiaco di tipo umano del potassio (hERG).

Iniezioni sottocutanee di Relistor a 150 mg/kg/die diminuivano la fertilità nei ratti. Dosi fino a 25 mg/kg/die (18 volte l'esposizione [AUC] nell'uomo a dosi sottocutanee di 0,3 mg/kg) non hanno influenzato la fertilità o la performance riproduttiva generale.

Non ci sono state evidenze di teratogenicità nei ratti o nei topi. Iniezioni sottocutanee di Relistor a 150/100 mg/kg/die nei ratti portava a progenie con pesi più bassi; dosi fino a 25 mg/kg/die (18 volte l'esposizione [AUC] nell'uomo a dosi sottocutanee di 0,3 mg/kg) non avevano effetto sul travaglio, parto o sopravvivenza e crescita della progenie.

Metilnaltrexone bromuro è escreto attraverso il latte di ratti che allattano.

Sono stati effettuati studi in ratti e cani giovani. A seguito di iniezione endovenosa di metilnaltrexone bromuro, si è scoperto che i ratti giovani sono più sensibili dei ratti adulti alla tossicità correlata al metilnaltrexone. Nei ratti giovani, dopo somministrazione endovenosa di metilnaltrexone bromuro per 13 settimane, i sintomi clinici avversi (incidenze di convulsioni e respiro difficoltoso) si verificavano a dosaggi (≥ 3 mg/kg/giorno) ed esposizioni (5,4 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg) più bassi di quelli che causavano una tossicità simile a quella riscontrata nei ratti adulti (20 mg/kg/giorno). Non si sono verificati effetti avversi nei ratti giovani a dosi di 1 mg/kg/giorno o nei ratti adulti a dosi di 5 mg/kg/giorno (rispettivamente 1,6 volte e 7,8 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg).

A seguito di iniezione endovenosa di metilnaltrexone bromuro per 13 settimane, è stata osservata tossicità correlata al metilnaltrexone nei cani sia giovani che adulti. Nei cani giovani ed adulti, dopo somministrazione di metilnaltrexone bromuro a dosi di 20 mg/kg/giorno, sono stati osservati sintomi clinici indicativi di tossicità a carico del SNC e prolungamento dell'intervallo QTc. Non si sono verificati effetti avversi nei cani giovani o adulti a dosi di 5 mg/kg/giorno (44 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio calcio edetato

Glicina cloridrato
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per correggere il pH)
Sodio idrossido (per correggere il pH)

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

18 mesi

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni siringa preriempita contiene 0,4 mL di soluzione iniettabile.

Siringa preriempita in vetro trasparente di tipo I con ago in acciaio inossidabile, pistone in plastica e cappuccio dell'ago rigido in polipropilene.

Confezioni contenenti 4, 7, 8 o 10 siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 luglio 2008
Data del rinnovo più recente: 27 maggio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg soluzione iniettabile nella siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.
Un mL di soluzione contiene 20 mg di metilnaltrexone bromuro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).
Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, essenzialmente libera da particelle visibili.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Relistor è indicato per il trattamento della costipazione indotta da oppioidi nel caso in cui la risposta alla terapia lassativa non è stata sufficiente in pazienti adulti dai 18 anni di età:

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con dolore cronico (tranne pazienti sottoposti a cure palliative con malattia avanzata)*
La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 12 mg (0,6 mL di soluzione) per via sottocutanea, secondo necessità, somministrata ad almeno 4 dosi settimanali, fino a una volta al giorno (7 dosi a settimana).

In questi pazienti, il trattamento con i comuni lassativi deve essere interrotto al momento dell'inizio della cura con Relistor (vedere sezione 5.1).

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata (pazienti sottoposte a cure palliative)*
La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 8 mg (0,4 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 38-61 kg) o 12 mg (0,6 mL di soluzine) (pazienti il cui peso sia compreso tra 62-114 kg).

Lo schema di somministrazione usuale è una dose singola a giorni alterni. In base alle esigenze cliniche possono essere somministrate dosi ad intervalli più lunghi.

I pazienti possono ricevere due dosi consecutive a distanza di 24 ore, solo nel caso in cui non ci sia stata risposta (movimento intestinale) alla dose del giorno precedente.

Pazienti il cui peso sia inferiore ai 38 kg o superiore ai 114 kg devono usare i flaconcini di Relistor poichè la dose mg/kg raccomandata non può essere adeguatamente rilasciata con la siringa preriempita.

Nei pazienti sottoposti a cure palliative, Relistor è aggiunto al trattamento lassativo comune (vedere sezione 5.1).

Popolazioni speciali

*Popolazione anziana*
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

*Pazienti con compromissione renale*
In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina minore di 30 mL/min), la dose di metilnaltrexone bromuro deve essere ridotta da 12 mg a 8 mg (0,4 mL di soluzione) per coloro il cui peso sia compreso tra 62-114 kg. Pazienti con grave compromissione renale il cui peso non sia compreso nell'intervallo 62-114 kg (vedere paragrafo 5.2) devono ridurre la loro dose mg/kg del 50 %. Questi pazienti devono usare i flaconcini di Relistor e non la siringa preriempita. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione renale all'ultimo stadio in dialisi, e metilnaltrexone bromuro non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Pazienti con compromissione epatica*
Nessun adeguamento della dose è necessario in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati su pazienti con grave insuffcienza epatica (Child-Pugh Class C), e Relistor non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia di metilnaltrexone bromuro in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Relistor è somministrato come iniezione sottocutanea.

Si raccomanda di ruotare i siti di iniezione. Non iniettare in zone dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita. Aree con cicatrici o smagliature devono essere evitate.

Le tre aree del corpo raccomandate per l'iniezione di Relistor sono la parte superiore delle gambe, l'addome e la parte superiore delle braccia.

Relistor può essere iniettato indipendentemente dall'eventuale assunzione di cibo.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso di metilnaltrexone bromuro in pazienti con nota o sospetta ostruzione gastrointestinale di tipo meccanico, in pazienti a rischio aumentato di ostruzione ricorrente o in pazienti con addome acuto chirurgico è controindicato a causa del rischio potenziale di perforazione gastrointestinale.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravità e peggioramento dei sintomi
I pazienti devono essere avvisati di segnalare prontamente sintomi gravi, persistenti e/o che tendano a peggiorare.

In caso di grave o persistente diarrea durante il trattamento i pazienti devono essere avvertiti di non continuare la terapia con metilnaltrexone bromuro e di consultare il medico.

Costipazione non relazionata all'uso di oppioidi
L'attività di metilnaltrexone bromuro è stata studiata nei pazienti con costipazione indotta da oppioidi. Pertanto Relistor non deve essere utilizzato per trattare pazienti con costipazione non collegata all'uso di oppioidi.

Insorgenza rapida del movimento intestinale
Dati provenienti da studi clinici suggeriscono che il trattamento con metilnaltrexone bromuro comporta una rapida insorgenza (mediamente entro 30-60 minuti) del movimento intestinale.

Durata dal trattamento

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata*
Il trattamento con metilnaltrexone bromuro non è stato studiato nei pazienti adulti con malattia avanzata in studi clinici di durata maggiore a 4 mesi, e deve pertanto essere utilizzato solo per un periodo di tempo limitato (vedere sezione 5.1)

Compromissione epatica o renale
Metilnaltrexone bromuronon è raccomandato per i pazienti con grave compromissione epatica o con compromissione renale all'ultimo stadio che richiedano dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Condizioni gastrointestinali e perforazione gastrointestinale
Metilnaltrexone bromuro deve essere usato con cautela con lesioni note o sospette dell'apparato gastrointestinale.

L'uso di metilnaltrexone bromuro nei pazienti con colostomia, catetere peritoneale, malattia diverticolare acuta o ritenzione fecale non è stato studiato. Pertanto, Relistor deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Nel periodo successivo all'autorizzazione del prodotto sono stati segnalati casi di perforazione gastrointestinale dopo l'uso di metilnaltrexone bromuro in pazienti con condizioni che possono essere associate con la riduzione localizzata o diffusa dell'integrità strutturale nella parete del tratto gastrointestinale (ad esempio, ulcera peptica, pseudo ostruzione (sindrome di Ogilvie), malattia diverticolare, tumori infiltranti maligni del tratto gastrointestinale o metastasi peritoneali). Quando si utilizza metilnaltrexone bromuro in pazienti con queste condizioni o altre condizioni che potrebbero comportare l'integrità alterata della parete tratto gastrointestinale (ad esempio, il morbo di Crohn) deve essere preso in considerazione il profilo complessivo rischio-beneficio. I pazienti devono essere monitorati in caso di dolore addominale grave, persistente o peggiorato; se si verifica questo sintomo, metilnaltrexone bromuro deve essere interrotto.

Astinenza da oppiacei
Sintomi compatibili con astinenza da oppiacei, inclusi iperidrosi, brividi, vomito, dolore addominale, palpitazioni, e rossore si sono verificati in pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro. I pazienti che hanno rotture nella barriera emato-encefalica possono avere un rischio aumentato di astinenza da oppiacei e / o ridotta analgesia. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive metilnaltrexone bromuro per tali pazienti.
Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente privo di sodio.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Metilnaltrexone bromuro non influisce sulla farmacocinetica dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP). Metilnaltrexone bromuro è minimamente metabolizzato dagli isoenzimi CYP. Studi di metabolismo *in vitro* suggeriscono che metilnaltrexone bromuro non inibisce l'attività di CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4, mentre è un

debole inibitore del metabolismo di un modello di substrato del CYP2D6. In uno studio clinico di interazione tra medicinali in soggetti adulti maschi sani si è evinto che una dose sottocutanea di 0,3 mg/kg di metilnaltrexone bromuro non influisce significativamente sul metabolismo del destrometorfano, un substrato del CYP2D6.

L'interazione potenziale tra farmaci, collegata al transporter cationico organico (OCT), tra metilnaltrexone bromuro e un OCT inibitore è stata studiata in 18 soggetti sani confrontando i profili farmacocinetici a dose singola di metilnaltrexone bromuro prima e dopo la somministrazione di dosi multiple da 400 mg di cimetidina. La clearance renale di metilnaltrexone bromuro era ridotta in seguito alla somministrazione di dosi multiple di cimetidina (da 31 L/h a 18 L/h). Ad ogni modo ciò ha comportato solo una minima riduzione della clearance totale (da 107 L/h a 95 L/h). In conseguenza di ciò nessuna variazione significativa nell'AUC del metilnaltrexone bromuro, in aggiunta alla $C_{max}$, è stata osservata prima e dopo la somministrazione di dosi multiple di cimetidina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di metilnaltrexone bromuro in donne in gravidanza non sono sufficienti. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Metilnaltrexone bromuro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se metilnaltrexone bromuro sia escreto nel latte umano materno. Studi sugli animali hanno mostrato che metilnaltrexone bromuro è escreto nel latte materno. La decisione sull'eventualità di continuare/interrompere l'allattamento al seno o se continuare/interrompere il trattamento con metilnaltrexone bromuro deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con metilnaltrexone bromuro per la donna.

Fertilità

Le iniezioni sottocutanee di Relistor a 150 mg/kg/giorno hanno diminuito la fertilità nei topi. Dosi fino a 25 mg/kg/giorno (18 volte l'esposizione [AUC] negli esseri umani a una dose sottocutanea di 0,3 mg/kg) non hanno alterato la fertilità o la funzione riproduttiva generale.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Metilnaltrexone bromuro ha un'influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Potrebbero verificarsi capogiri, e ciò potrebbe influenzare la capacità di guida o di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le più comuni reazioni avverse in tutti i pazienti esposti a metilnaltrexone bromuro durante tutti gli studi controllati con placebo erano dolore addominale, nausea, diarrea e flatulenza. Generalmente queste reazioni erano da lievi a moderate.

Lista in tabelle delle reazioni avverse
Le reazioni avverse sono classificate in: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non

può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: capogiri

Comuni: sintomi simili a quelli da astinenza agli oppioidi (come brividi, tremore, rinorrea, piloerezione, vampate di calore, palpitazione, iperidrosi, vomito, dolore addominale)

*Patologie gastrointestinali*

Non nota: perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

Comune: Vomito

Molto comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, flatulenza

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: reazioni al sito di iniezione (ad es. sensazione pungente, bruciore, dolore, rossore, edema)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V

### 4.9 Sovradosaggio

In uno studio su volontari sani si è notata ipotensione ortostatica associata ad una dose di 0,64 mg/kg somministrata come un bolo endovenoso.

In caso di sovradosaggio, segni e sintomi di ipotensione ortostatica devono essere monitorati e il medico deve essere informato. Il trattamento deve essere iniziato in modo appropriato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Lassativi, Antagonisti periferici dei recettori per gli oppioidi, codice ATC: A06AH01

Meccanismo d'azione

Metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo degli oppioidi che si lega al recettore mu. Studi *in vitro* hanno dimostrato che metilnaltrexone bromuro è un antagonista del recettore mu-oppioide (costante di inibizione [$K_i$] = 28 nM), con potenza 8 volte minore per i recettori degli oppioidi di tipo kappa ($K_i$ = 230 nM) e affinità molto ridotta per i recettori degli oppioidi di tipo delta.

Essendo un'ammina quaternaria, l'abilità di metilnaltrexone bromuro di attraversare la barriera ematoencefalica è limitata. Ciò consente al metilnaltrexone bromuro di agire come antagonista mu-oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioido-mediati sul sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con dolore cronico non oncologico*
L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con dolore cronico non oncologico sono state dimostrate in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato, controllato con placebo (Studio 3356). In tale studio, l'età mediana dei pazienti era di 49 anni (intervallo 23-83); il 60 % dei pazienti erano donne. La maggior parte dei pazienti presentava una diagnosi primaria di dolore lombare.
Lo Studio 3356 ha confrontato regimi di trattamento di 4 settimane con metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno e metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni con placebo. Il periodo di 4 settimane in doppio cieco è stato seguito da un periodo di 8 settimane in aperto, durante il quale metilnaltrexone bromuro doveva essere utilizzato secondo necessità, ma con una frequenza non superiore a una volta al giorno. Un totale di 460 pazienti (metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno, n=150, metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni, n=148, placebo, n=162) è stato trattato nel periodo in doppio cieco. I pazienti presentavano anamnesi di dolore cronico non oncologico e stavano assumendo oppioidi a dosaggi stabili di almeno 50 mg di dosi equivalenti di morfina orale al giorno. I pazienti presentavano costipazione indotta da oppioidi (< 3 movimenti intestinali senza terapia lassativa di rescue per settimana durante il periodo di screening). Ai pazienti è stato richiesto di interrompere tutte le precedenti terapie a base di lassativi.

Il primo endpoint co-primario è stato rappresentato dalla proporzione di pazienti con movimenti intestinali senza terapia lassativa di rescue (RFBM) entro 4 ore dalla prima somministrazione della dose; il secondo endpoint co-primario è stato invece rappresentato dalla percentuale di iniezioni attive che causano RFBM entro 4 ore nella fase in doppio cieco. Un RFBM è stato definito come movimento intestinale avvenuto senza terapia lassativa durante le 24 ore precedenti.

La proporzione di pazienti che presentavano RFBM entro 4 ore dalla prima dose è stata del 34,2 % nel gruppo combinato trattato con metilnaltrexone bromuro vs. del 9.9 % nel gruppo trattato con placebo ($p < 0,001$). La percentuale media di metilnaltrexone bromuro che causa RFBM entro 4 ore è stata del 28,9 % e 30,2 % rispettivamente per il gruppo che assumeva il farmaco una volta al giorno e quello che lo assumeva a giorni alterni vs. del 9,4 % e del 9,3 % rispettivamente per il corrispondente regime con placebo ($p < 0,001$).

L'endpoint chiave secondario della variazione media aggiustata dal basale in RFBM settimanale è stato di 3,1 nel gruppo trattato con metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno, di 2,1 nel gruppo trattato con metilnaltrexone bromuro 12 mg a giorni alterni e di 1,5 nel gruppo trattato con placebo nel corso del periodo di 4 settimane in doppio cieco. La differenza tra metilnaltrexone bromuro 12 mg una volta al giorno e placebo di 1,6 RFBM a settimana è significativa a livello statistico ($p < 0,001$) e clinico.

Un altro endpoint secondario ha valutato la proporzione di pazienti con ≥ 3 RFBM a settimana durante la fase di 4 settimane in doppio cieco. Questa è stata raggiunta nel 59% dei pazienti nel gruppo che riceveva una dosa giornaliera di metilnaltrexone pari a 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), nel 61 % dei pazienti che la assumevano a giorni alterni ($p < 0,001$ vs. placebo) e nel 38 % dei pazienti trattati con placebo. Un'analisi supplementare ha valutato la percentuale di pazienti che raggiungevano ≥ 3 RFBM completi a settimana e un aumento ≥ 1 di RFBM completi a settimana in almeno 3 delle 4 settimane di trattamento. Quanto sopra è stato raggiunto nel 28,7 % dei pazienti nel gruppo che a cui era somministrata una dose giornaliera di metilnaltrexone 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), nel 14,9 % dei pazienti che la assumevano a giorni alterni ($p = 0,012$ vs. placebo) e nel 6,2 % dei pazienti trattati con placebo.

Non vi sono state evidenze di alcun effetto differenziale in base al genere sulla sicurezza o sull'efficacia. L'effetto sull'etnia non poteva essere analizzato poiché la popolazione in studio era prevalentemente (90 %) Caucasica. La dose giornaliera mediana di oppioidi non ha registrato alcuna variazione significativa dal basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro né in quelli trattati con placebo.

Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevantidal basale nei pain score (scala di valutazione del dolore) né nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro né in quelli trattati con placebo.

L'utilizzo di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi oltre 48 settimane non è stato valutato nelle sperimentazioni cliniche.

*Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con malattia avanzata*
L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti che ricevono cure palliative è stata dimostrata in due studi clinici in doppio cieco randomizzati, controllati con placebo. In tali studi l'età mediana era di 68 anni (intervallo 21-100); 51 % erano donne. In entrambi gli studi i pazienti avevano una malattia in fase terminale ed un'aspettativa di vita limitata, per la maggior parte di loro la diagnosi primaria era cancro incurabile; per altri la diagnosi primaria era BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva)/enfisema all'ultimo stadio, malattia cardiovascolare/insufficienza cardiaca, malattia di Alzheimer/demenza, HIV/AIDS, o altre malattie in fase terminale. Prima dello screening i pazienti avevano una costipazione indotta da oppioidi definita come meno di 3 movimenti intestinali nella settimana precedente o nessun movimento intestinale da più di 2 giorni.

Lo Studio 301 ha confrontato metilnaltrexone bromuro somministrato come una dose singola sottocutanea, in doppio cieco, da 0,15 mg/kg o da 0,3 mg/kg, verso placebo. La dose in doppio cieco era seguita da una somministrazione in aperto per un periodo di 4 settimane dove metilnaltrexone bromuro poteva essere utilizzato quando necessario, con una frequenza non maggiore di una dose nell'arco di 24 ore. Durante entrambi i periodi di studio i pazienti continuavano il loro regime lassativo usuale. Un totale di 154 pazienti (47 trattati con 0,15 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, 55 con 0,3 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, 52 con placebo) sono stati trattati nella fase in doppio cieco. L'endpoint primario era la proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dalla dose in doppio cieco del medicinale in studio. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano un tasso significativamente più alto di evacuazione entro 4 ore dalla dose in doppio cieco (62 % per 0,15 mg/kg e 58 % per 0,3 mg/kg) rispetto ai pazienti trattati con placebo (14 %); $p < 0,0001$ per ogni dose rispetto al placebo.

Lo Studio 302 ha comparato in doppio cieco dosi sottocutanee di metilnaltrexone bromuro somministrato a giorni alterni per 2 settimane, verso placebo. Durante la prima settimana (giorni 1, 3, 5, 7) i pazienti ricevevano 0,15 mg/kg di metilnaltrexone bromuro o placebo. Nella seconda settimana, la dose assegnata ad un paziente poteva essere aumentata a 0,30 mg/kg se il paziente aveva avuto 2 o meno evacuazioni senza terapia lassativa di rescue fino al giorno 8. In qualsiasi momento la dose assegnata ad un paziente poteva essere ridotta sulla base della tollerabilità. Sono stati analizzati dati da 133 pazienti (62 trattati con metilnaltrexone bromuro, 71 con placebo). Due erano gli endpoint primari: proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dalla prima dose del medicinale in studio e proporzione di pazienti con evacuazione senza terapia lassativa di rescue entro 4 ore dopo almeno 2 delle prime 4 dosi del medicinale. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano un tasso più alto di evacuazione entro 4 ore dalla prima dose (48 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo (16 %); $p < 0,0001$. I pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro avevano anche un tasso significativamente più alto di evacuazione entro le 4 ore dopo almeno 2 delle prime 4 dosi del medicinale (52 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo (9 %); $p < 0,0001$. La consistenza delle feci non era significativamente migliorata nei pazienti che avevano feci morbide al basale.

In entrambi gli studi, non c'era evidenza di effetti differenti in funzione dell'età o del genere sulla sicurezza o efficacia. L'effetto sull'etnia non poteva essere analizzato in quanto la popolazione in studio era in predominanza Caucasica (88 %).

Il mantenimento nel tempo della risposta è stato dimostrato nello Studio 302, nel quale il tasso di risposta di evacuazione era stabile dalla 1° alla 7° dose nel corso del periodo in doppio cieco di due settimane.

L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro sono state inoltre dimostrate in un trattamento in aperto somministrando il farmaco dal 2° giorno fino alla 4° settimana nello Studio 301, e in due studi di estensione in aperto (301EXT e 302EXT) nel quale metilnaltrexone bromuro è stato dato quando necessario fino a 4 mesi (solo 8 pazienti fino a questo momento). Un totale di 136, 21 e 82 pazienti hanno ricevuto almeno una dose in aperto rispettivamente negli studi 301, 301EXT e 302 EXT. Relistor è stato somministrato ogni 3,2 giorni (intervallo mediano tra le dosi, con un range di 1 – 39 giorni).

Il tasso di risposta all'evacuazione è rimasto costante durante gli studi di estensione per quei pazienti che hanno continuato il trattamento.

Non è stata riscontrata alcuna relazione significativa tra la dose di oppiodi al basale e la risposta all'evacuazione in pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro in questi studi. Inoltre la dose di oppioidi media giornaliera non variava significativamente da quella al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro che nei pazienti trattati con placebo. Non ci sono state modifiche clinicamente rilevanti nei punteggi del dolore rilevati al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro che con placebo.

Effetto sulla ripolarizzazione cardiaca

In uno studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli basato sulla valutazione dell'ECG sono state somministrate dosi singole sottocutanee di metilnaltrexone bromuro (0,15, 0,30 e 0,50 mg/kg) in 207 volontari sani; nessun segnale di prolungamento dell'intervallo QT/QTc o nessuna evidenza di un effetto su parametri di ECG secondari o sulla morfologia dell'onda ECG sono stati riscontrati nel confronto con placebo e con il gruppo di controllo positivo (400 mg di moxifloxacina somministrata oralmente).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Metilnaltrexone bromuro è assorbito rapidamente, con picchi di concentrazione ($C_{max}$) raggiunti approssimativamente 0,5 ore successive alla somministrazione sottocutanea. La $C_{max}$ e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) aumentano all'aumentare della dose da 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg in maniera proporzionale alla dose. La biodisponibilità assoluta di una dose sottocutanea di 0,30 mg/kg rispetto ad una dose endovenosa di 0,30 mg/kg è pari all' 82 %.

Distribuzione

Metilnaltrexone bromuro è distribuito moderatamente a livello tissutale. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (steady state, Vss) è approssimativamente 1,1 L/kg. Metilnaltrexone bromuro è minimamente legato alle proteine plasmatiche (11,0 % - 15,3 %) come determinato dalla dialisi all'equilibrio.

Biotrasformazione

Metilnaltrexone bromuro è metabolizzato in modesta quantità nell'uomo in base alla quantità di metaboliti di metilnaltrexone bromuro recuperati durante la fase di escrezione. La conversione negli isomeri del 6-metil-naltrexolo e metilnaltrexone solfato sembra essere il primo passaggio metabolico. Ognuno degli isomeri del 6-metil-naltrexolo ha attività antagonista moderatamente minore del metilnaltrexone bromuro, e una esposizione nel plasma più bassa approssimativamente dell'8 % dei materiali relativi al prodotto nel plasma. Metilnaltrexone solfato è un metabolita inattivo e presente nel

plasma ad un livello approssimativamente pari al 25 % dei materiali relativi al prodotto. La N-demetilazione del metilnaltrexone bromuro per generare naltrexone non è significativa, incidendo solo per lo 0,06 % della dose somministrata.

Eliminazione

Metilnaltrexone bromuro è eliminato principalmente come principio attivo immodificato. Circa metà della dose è escreta con le urine e un po' meno con le feci. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) è approssimativamente di 8 ore.

Popolazioni speciali

*Pazienti con compromissione epatica*
L'effetto di una compromissione epatica da lieve a moderata sull'esposizione sistemica al metilnaltrexone bromuro è stato studiato in 8 soggetti, con Child-Pugh Class A e B, confrontandoli con soggetti sani. I risultati non hanno mostrato nessun effetto significativo dello status di compromissione epatica sull'AUC o la $C_{max}$ di metilnaltrexone bromuro. L'effetto di una grave compromissione epatica sulla farmacocinetica del metilnaltrexone bromuro non è stato studiato.

*Pazienti con compromissione renale*
In uno studio di volontari con gradi variabili di insuffcienza renale riceventi una dose singola di 0,30 mg/kg di metilnaltrexone bromuro, la compromissione renale aveva un effetto marcato sull'escrezione renale del metilnaltrexone. La clearance renale del metilnaltrexone bromuro diminuiva all'aumentare della severità della compromissione renale. Una grave compromissione renale comportava una diminuzione della clearance renale del metilnaltrexone bromuro da 8 a 9 volte; comunque, ciò risultava in un aumento di solo 2 volte nell'esposizione totale al metilnaltrexone bromuro (AUC). La $C_{max}$ non era modificata in modo significativo. Non sono stati effettuati studi su pazienti con compromissione renale all'ultimo stadio necessitanti dialisi.

*Popolazione pediatrica*
Non sono stati condotti studi nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

*Popolazione anziana*
In uno studio comparativo dei profili farmacocinetici di dosi endovenose singole e multiple di metilnaltrexone bromuro ad una dose di 24 mg tra soggetti sani, giovani (10 soggetti, 18-45 anni) ed anziani (10 soggetti, da 65 anni in su), l'effetto dell'età sull'esposizione al metilnaltrexone bromuro è risultato minimo. I livelli allo steady-state di $C_{max}$ ed AUC negli anziani erano 545 ng/mL e 412 ng•h/mL rispettivamente, ovvero approssimativamente 8,1 % e 20 % maggiore di quelli nei soggetti giovani. Pertanto non è raccomandato nessun adeguamento del dosaggio in base all'età.

*Genere*
Non sono state osservate significative differenze in funzione del genere.

*Peso*
Un'analisi integrata di dati farmacocinetici in soggetti sani ha indicato che l'esposizione al metilnaltrexone bromuro adeguando la dose in base al peso (mg/kg) aumentava proporzionalmente al peso corporeo. L'esposizione media al metilnaltrexone bromuro a 0,15 mg/kg, in un intervallo di peso da 38 a 114 kg, era 179 ng•h/mL (intervallo: 139-240). Tale esposizione per una dose di 0,15 mg/kg può essere raggiunta con un adeguamento del dosaggio basato su fasce di peso utilizzando una dose di 8 mg nel caso in cui il peso corporeo sia compreso in un intervallo tra 38 kg e minore di 62 kg e una dose di 12 mg nel caso in cui il peso corporeo sia compreso tra 62 e 114 kg, consentendo una esposizione media di 187 ng•h/mL (intervallo: 148-220). Inoltre l'analisi ha mostrato che una dose pari a 8 mg per pesi corporei compresi in un intervallo tra 38 kg e minori di 62 kg e una dose pari a 12 mg per pesi corporei compresi tra 62 e 114 kg, corrispondono a dosi medie di 0,16 mg/kg (intervallo: 0,21-0,13) e 0,16 mg/kg (intervallo: 0,19-0,11) rispettivamente, in base alla distribuzione dei pesi corporei dei pazienti partecipanti agli studi 301 e 302.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety farmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli effetti cardiaci sono stati osservati in alcuni studi non-clinici sui cani (prolungamento dei potenziali d'azione nelle fibre del Purkinje o prolungamento dell'intervallo QTc). Il meccanismo di tale effetto non è noto; ad ogni modo sembra non coinvolgere il canale ionico cardiaco di tipo umano del potassio (hERG).

Iniezioni sottocutanee di Relistor a 150 mg/kg/die diminuivano la fertilità nei ratti. Dosi fino a 25 mg/kg/die (18 volte l'esposizione [AUC] nell'uomo a dosi sottocutanee di 0,3 mg/kg) non hanno influenzato la fertilità o la performance riproduttiva generale.

Non ci sono state evidenze di teratogenicità nei ratti o nei topi. Iniezioni sottocutanee di Relistor a 150/100 mg/kg/die nei ratti portava a progenie con pesi più bassi; dosi fino a 25 mg/kg/die (18 volte l'esposizione [AUC] nell'uomo a dosi sottocutanee di 0,3 mg/kg) non avevano effetto sul travaglio, parto o sopravvivenza e crescita della progenie.

Metilnaltrexone bromuro è escreto attraverso il latte di ratti che allattano.

Sono stati effettuati studi in ratti e cani giovani. A seguito di iniezione endovenosa di metilnaltrexone bromuro, si è scoperto che i ratti giovani sono più sensibili dei ratti adulti alla tossicità correlata al metilnaltrexone. Nei ratti giovani, dopo somministrazione endovenosa di metilnaltrexone bromuro per 13 settimane, i sintomi clinici avversi (incidenze di convulsioni e respiro difficoltoso) si verificavano a dosaggi (≥ 3 mg/kg/giorno) ed esposizioni (5,4 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg) più bassi di quelli che causavano una tossicità simile a quella riscontrata nei ratti adulti (20 mg/kg/giorno). Non si sono verificati effetti avversi nei ratti giovani a dosi di 1 mg/kg/giorno o nei ratti adulti a dosi di 5 mg/kg/giorno (rispettivamente 1,6 volte e 7,8 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg).

A seguito di iniezione endovenosa di metilnaltrexone bromuro per 13 settimane, è stata osservata tossicità correlata al metilnaltrexone nei cani sia giovani che adulti. Nei cani giovani ed adulti, dopo somministrazione di metilnaltrexone bromuro a dosi di 20 mg/kg/giorno, sono stati osservati sintomi clinici indicativi di tossicità a carico del SNC e prolungamento dell'intervallo QTc. Non si sono verificati effetti avversi nei cani giovani o adulti a dosi di 5 mg/kg/giorno (44 volte l'esposizione {AUC} osservata negli esseri umani adulti a dosi sottocutanee di 0,15 mg/kg).

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio calcio edetato
Glicina cloridrato
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per correggere il pH)
Sodio idrossido (per correggere il pH)

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

## 6.3 Periodo di validità

18 mesi

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 mL di soluzione iniettabile.

Siringa preriempita in vetro trasparente di tipo I con ago in acciaio inossidabile, pistone in plastica e cappuccio dell'ago rigido in polipropilene.

Confezioni contenenti 4, 7, 8 o 10 siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 luglio 2008
Data del rinnovo più recente: 27 maggio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

**ALLEGATO II**

**A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del rischio (RMP*)***

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

# A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO (CONFEZIONE DA 1 FLACONCINO)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg/0,6 mL soluzione iniettabile

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.
Un mL di soluzione contiene 20 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 flaconcino da 0,6 mL

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/001

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 mL

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO (CONFEZIONE DA 2 FLACONCINI)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg/0,6 mL soluzione iniettabile

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.
Un mL di soluzione contiene 20 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

2 flaconcini da 0,6 mL con 2 siringhe sterili per iniezione da 1 mL con ago per iniezione retrattile e 4 salvittine alcool imbevute
2 flaconcini da 0,6 mL con 2 siringhe sterili per iniezione da 1 mL con ago di sicurezza per iniezione e 4 salviettine alcool imbevute

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/002 ago retrattile

EU/1/08/463/012 ago di sicurezza

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 mL

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO (CONFEZIONE DA 7 FLACONCINI)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg/0,6 mL soluzione iniettabile

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.
Un mL di soluzione contiene 20 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

7 flaconcini da 0,6 mL con 7 siringhe sterili per iniezione da 1 mL con ago per iniezione retrattile e 14 salvittine alcool imbevute
7 flaconcini da 0,6 mL con 7 siringhe sterili per iniezione da 1 mL con ago di sicurezza per iniezione e 14 salviettine alcool imbevute

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/003 ago retrattile

EU/1/08/463/013 ago di sicurezza

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 mL

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 8 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 mL contiene 8 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/004

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 8 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 contiene 8 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

7 siringhe preriempite

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/005

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 8 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 mL contiene 8 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

8 siringhe preriempite

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/006

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 8 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,4 mL contiene 8 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

10 siringhe preriempite

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/007

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 8 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/008

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

7 siringhe preriempite

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/009

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

8 siringhe preriempite

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/010

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH), sodio idrossido (per correggere il pH).

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

10 siringhe preriempite

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/463/011

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Include un codice a barre bidimensionale con un codice identificativo univoco>

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DELL'ETICHETTA DEL COPRIVASCHETTA (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bausch Health Ireland Limited

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. ALTRO

Uso sottocutaneo (SC)

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

0,6 mL di soluzione (12 mg di metilnaltrexone bromuro)

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO DELL'ETICHETTA DELLA SIRINGA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Relistor 8 mg preparazione iniettabile

Metilnaltrexone bromuro
SC

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

## 6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DELL'ETICHETTA DEL COPRIVASCHETTA (CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 8 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Metilnaltrexone bromuro

## 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bausch Health Ireland Limited

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. ALTRO

Uso sottocutaneo (SC)

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

0,4 mL di soluzione (8 mg di metilnaltrexone bromuro)

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO DELL'ETICHETTA DELLA SIRINGA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Relistor 12 mg Preparazione iniettabile

Metilnaltrexone bromuro
SC

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

## 6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DELL'ETICHETTA DELL'ASTUCCIO INTERMEDIO (PRESENTAZIONE DEL FLACONCINO)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relistor 12 mg/0,6 mL soluzione iniettabile

Metilnaltrexone bromuro

## 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bausch Health Ireland Limited

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. ALTRO

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO DELL'ETICHETTA DEL FLACONCINO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Relistor 12 mg/0,6 mL soluzione iniettabile

Metilnaltrexone bromuro
Uso sottocutaneo.

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,6 mL di soluzione (12 mg di metilnaltrexone bromuro)

## 6. ALTRO

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

**Relistor 12 mg/0,6 mL soluzione iniettabile**
Metilnaltrexone bromuro

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinaleperché contiene importanti informazioni per lei.**
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Relistor e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Relistor
3. Come usare Relistor
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Relistor
6. Contenuto della confezione e altre informazioni


## 1. Che cos'è Relistor e a cosa serve

Relistor contiene un principio attivo denominato metilnaltrexone bromuro che agisce bloccando gli effetti indesiderati degli oppioidi che colpiscono l'intestino.

Il farmaco cura la costipazione causata dagli oppioidi, medicinali usati per alleviare il dolore da moderato a grave (ad esempio morfina o codeina). È usato nei pazienti nel caso in cui altri medicinali per la costipazione, chiamati lassativi, non abbiano funzionato abbastanza bene. Gli oppioidi sono prescritti dal medico. Il Suo medico Le dirà se deve interrompere l'assunzione dei lassativi comuni o continuare ad assumerli quando inizia a prendere questo farmaco.

Il farmaco è utilizzato negli adulti (dai 18 anni di età).

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Relistor

**Non usi Relistor**
- Se è allergico (ipersensibile) al metilnaltrexone bromuro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se il medico è a conoscenza che il suo intestino è stato o è ostruito o il suo intestino è in condizioni da richiedere un immediato intervento chirurgico (che è stato diagnosticato dal medico).

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Relistor.
- Se ha gravi sintomi a livello dello stomaco che continuano a peggiorare, contatti immediatamente il medico poiché questi potrebbero essere i sintomi di una perforazione che si sta sviluppando nelle pareti dell'intestino (perforazione intestinale). Vedere sezione 4.
- Se ha la malattia di Crohn o ulcere gastrointestinali.
- Se ha nausea, vomito, brividi, sudorazione, ha dolori di pancia e/o sente il cuore battere veloce subito dopo aver preso Relistor, contatti il suo medico.
- Se ha una grave malattia al fegato o ai reni.

- Se insorge diarrea grave o persistente (emissione di feci acquose frequenti), interrompa la terapia e contatti immediatamente il medico.
- È importante trovarsi vicino ad un bagno e, se necessario, con assistenza disponibile, poiché il movimento intestinale potrebbe verificarsi entro 30 minuti dall'iniezione del medicinale.
- Parli con il medico se prova per la prima volta o se nota che è peggiorato uno dei seguenti sintomi: dolore continuo allo stomaco, nausea (sensazione di malessere) o vomito.
- Parli con il medico anche se ha subito un intervento chirurgico che ha comportato il collegamento del colon ad una apertura nella parete addominale (colostomia), se ha un tubo nel Suo addome (catetere peritoneale), se soffre di diverticolosi o un fecaloma, in quanto il farmaco deve essere utilizzato con cautela in tali circostanze.
- Se sta ricevendo una terapia di supporto per la Sua patologia avanzata, questo farmaco deve essere utilizzato per un periodo di tempo limitato, che solitamente sarà inferiore a 4 mesi.
- Questo farmaco non deve essere utilizzato per trattare pazienti con costipazione non correlata all'uso di oppioidi. Se ha sofferto di costipazione prima di assumere oppioidi (per il dolore), lo riferisca al medico.

**Bambini e adolescenti**
Non far assumere questo medicinale a bambini ed adolescenti sotto i 18 anni, in quanto i potenziali rischi e benefici sono sconosciuti.

**Altri medicinali e Relistor**
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
Il medico potrebbe permettere che lei prenda altri medicinali, inclusi quelli per la costipazione.

**Gravidanza e allattamento**
Gli effetti di metilnaltrexone bromuro in donne in gravidanza non sono noti.

Le donne che stanno utilizzando questo medicinale non devono allattare con latte materno, poiché non è noto se metilnaltrexone bromuro passi nel latte umano materno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**
I capogiri rappresentano un effetto indesiderato comune di questo medicinale. Ciò può avere effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

**Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Relistor**
Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose cioè è essenzialmente "privo di sodio".

## 3. Come usare Relistor

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata per i pazienti con dolore di lunga durata (tranne nei pazienti che ricevono terapia di supporto per una malattia avanzata) è pari a 12 mg di metilnaltrexone bromuro (0,6 mL di soluzione) somministrato come iniezione sottocutanea secondo necessità, ma almeno 4 volte a settimana e fino a una volta al giorno (7 volte a settimana).

La dose raccomandata per i pazienti che ricevono una terapia di supporto per una malattia avanzata è 8 mg di metilnaltrexone bromuro (0,4 mL di soluzione) per pazienti il cui peso sia compreso tra 38-

61 kg, o 12 mg (0,6 mL di soluzione) per pazienti il cui peso sia compreso tra 62-114 kg. La dose è somministrata ogni 48 ore (ogni due giorni) come iniezione sotto la cute (pelle).

Il medico stabilirà la sua dose.

Questo medicinale è iniettato sotto la pelle (mediante un'iniezione sottocutanea) su (1) la parte superiore delle gambe (cosce), (2) l'addome (stomaco) o (3) la parte superiore del braccio (non in caso di autoiniezione). (Vedere ISTRUZIONI PER PREPARARE E FARE UNA INIEZIONE DI RELISTOR in fondo a questo foglio illustrativo.)

Potrebbe avere un movimento intestinale entro pochi minuti o poche ore dall'iniezione; pertanto, si raccomanda di avere vicino un bagno o una padella da letto.

**Se usa più Relistor di quanto deve**
Se ha usato più Relistor di quanto deve (sia nel caso in cui abbia iniettato troppo medicinale in un'unica occasione, o abbia effettuato più di una iniezione nelle 24 ore) potrebbe sentire capogiri quando si alza in piedi. Quindi, informi immediatamente il medico o il farmacista. Tenga sempre l'imballaggio esterno del medicinale con sè, anche se vuoto.

**Se dimentica di usare Relistor**
Se dimentica una dose informi il medico o il farmacista il prima possibile. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

**Se interrompe il trattamento con Relistor**
Qualora abbia intenzione di interrompere l'assunzione di questo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati casi di una perforazione che si sviluppa nelle pareti intestinali (perforazione gastrointestinale) in pazienti che assumono Relistor. La frequenza di tale evento non è nota dai dati a disposizione. Qualora avverta un mal di stomaco di forte entità o persistente, interrompa l'assunzione di questo farmaco e contatti immediatamente il Suo medico.

I seguenti effetti indesiderati sono molto comuni e possono verificarsi in più di 1 persona su 10. Qualora avverta uno dei seguenti effetti indesiderati, sia gravi che persistenti, contatti immediatamente un medico:

- Dolore addominale (dolore allo stomaco)
- Nausea (sensazione di malessere)
- Diarrea (frequente emissione di feci acquose)
- Flatulenza (emissione di gas intestinali)

Altri effetti indesiderati comuni che possono colpire fino a 1 persona su 10 sono:

- Capogiri (sensazione di stordimento)

- Sintomi simili a quelli da astinenza agli oppioidi (qualsiasi dei seguenti: sensazione di freddo, brividi, naso che cola, sudorazione, capelli e peli rizzati, rossore, batitto cardiaco accelerato)
- Reazione al sito di iniezione (ad es. sensazione pungente, bruciore, dolore, rossore, edema)
- Vomito

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga il medico o il farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Relistor

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul flaconcino. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Usi questo medicinale solo se la soluzione è limpida, da incolore a giallo pallido, e non contiene flocculi o particelle.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Relistor**

- Il principio attivo è metilnaltrexone bromuro. Ogni flaconcino da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro. Un mL di soluzione contiene 20 mg di metilnaltrexone bromuro.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH) e sodio idrossido (per correggere il pH).

**Descrizione dell'aspetto di Relistor e contenuto della confezione**

Relistor è una soluzione iniettabile. È limpida, da incolore a giallo pallido, e non contiene flocculi o particelle.

Ogni flaconcino contiene 0,6 mL di soluzione.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- Flaconcino singolo

- Confezione contenente 2 flaconcini, 2 siringhe per iniezione con ago per iniezione retrattile , e 4 salviettine alcool imbevute (cioè 2 astucci interni).
- Confezione contenente 7 flaconcini, 7 siringhe per iniezione con ago per iniezione retrattile, e 14 salviettine alcool imbevute (cioè 7 astucci interni).
- Confezione contenente 2 flaconcini, 2 siringhe per iniezione con ago per iniezione di sicurezza, e 4 salviettine alcool imbevute (cioè 2 astucci interni).
- Confezione contenente 7 flaconcini, 7 siringhe per iniezione con ago per iniezione di sicurezza, e 14 salviettine alcool imbevute (cioè 7 astucci interni).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

## SCHEDA DI CONTROLLO PER IL PAZIENTE

Questa scheda contiene domande importanti a cui dovrà rispondere, prima di assumere Relistor e durante il trattamento con Relistor.

Se risponde No ad una delle seguenti domande nel corso del trattamento con il Suo farmaco, contatti il medico, l'infermiere o il farmacista.

1. Sta ricevendo una terapia a base di medicinali oppiacei (ad esempio, morfina o codeina) per la sua malattia?
2. Sono passate 48 ore o più dalla sua ultima evacuazione?
3. Conosce la modalità di autosomministrazione o ne ha parlato con il medico, l'infermiere o il farmacista?
4. E' in grado di raggiungere con facilità, in maniera autonoma, un bagno (toilette), o qualcuno che l'assiste può aiutarla?

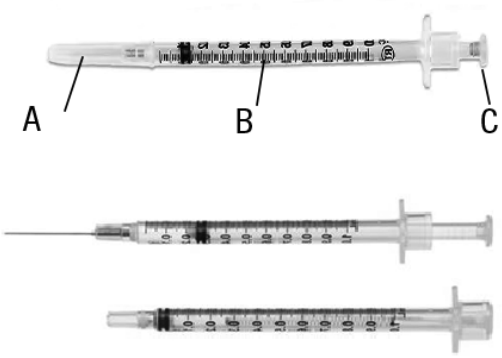
5. Ha il numero di telefono di un infermiere o di un ospedale?

**ISTRUZIONI PER PREPARARE E FARE UNA INIEZIONE DI RELISTOR**

Sono disponibili i seguenti tipi di confezioni:
• Confezione senza siringa - non è dotata di siringa per iniezione e salviettine imbevute di alcool, che devono essere acquistate separatamente
• Confezione contenente siringa con ago per iniezione retrattile e salviettine imbevute di alcool
• Confezione contenente siringa con ago per iniezione di sicurezza e salviettine imbevute di alcool

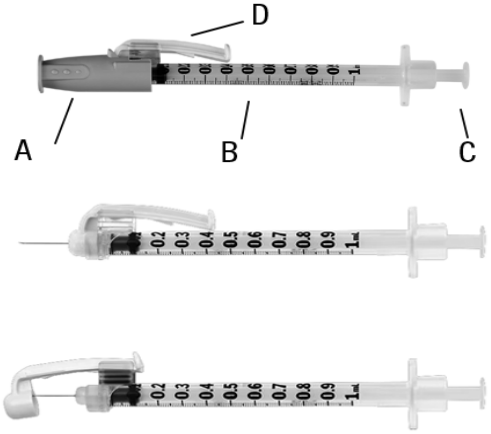
Le siringhe con ago per iniezione retrattile o ago per iniezione di sicurezza sono dotate di un meccanismo di sicurezza e sono progettate per proteggerti dalle punture di ago dopo l'iniezione.

1. Siringa con ago per iniezione retrattile




A – copertura dell'ago, B – corpo, C – stantuffo
In caso di siringa con ago per iniezione retrattile, il meccanismo di sicurezza si attiva automaticamente dopo aver premuto lo stantuffo fino in fondo fino a quando la siringa non è vuota. L'ago si ritrae automaticamente dalla pelle e viene tappato. Un clic conferma che l'iniezione è stata eseguita correttamente.

2. Siringa con ago per iniezione di sicurezza




A – copertura dell'ago, B – corpo, C – stantuffo, D – braccio di sicurezza
In caso di siringa con ago per iniezione di sicurezza, dopo aver estratto l'ago dalla pelle, il meccanismo di sicurezza deve essere attivato manualmente spingendo completamente in avanti il braccio di sicurezza. Il braccio di sicurezza è bloccato e completamente esteso quando si sente il clic.

**Introduzione**

Le seguenti istruzioni mostrano come iniettare Relistor. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Sarà istruito dal medico, infermiere o farmacista sulle tecniche di auto-

somministrazione. Non provi a fare l'iniezione finchè non è sicuro di aver compreso come farla. Non mischi nella stessa siringa l'iniezione di Relistor con altri medicinali.

Controlli sempre la fiala per assicurarsi di usare il farmaco giusto, controlli la data per assicurarsi che non sia stata superata la data di scadenza.

Se riceve solo il flaconcino, il medico dovrà assicurarsi che sia dotato di una siringa per iniezione adeguata, con ago e salviettine imbevute di alcool. In questo caso - mentre devono essere seguiti anche i principi delle seguenti istruzioni - il medico le fornirà istruzioni separate e dettagliate. I seguenti passaggi sono quindi principalmente per l'uso delle confezioni contenenti fiale e siringhe con ago per iniezione retrattile o con ago per iniezione di sicurezza.

**Fase 1: Predisporre il necessario per una iniezione**

1. Trovi una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata sulla quale disporre tutto ciò che è contenuto nella confezione di Relistor. Faccia in modo di avere a disposizione sufficiente tempo per completare l'iniezione.

2. Si lavi con cura le mani con sapone e acqua calda.

3. Assembli tutto ciò di cui ha bisogno per l'iniezione. Ciò include il flaconcino di Relistor, una siringa per iniezione da 1 mL, 2 salviettine imbevute di alcool, e un batuffolo di ovatta o garza.

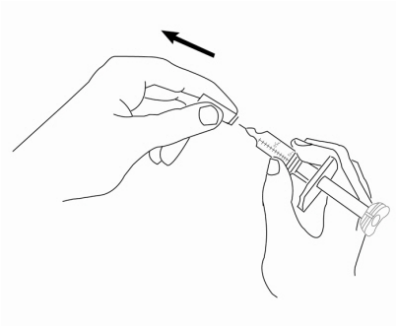
4. Si accerti che la soluzione nel flaconcino sia limpida e da incolore a giallo pallido, e che non contenga flocculi o particelle. Altrimenti non usi la soluzione. Contatti il farmacista, l'infermiere o il medico per assistenza.

**Fase 2: Preparare la siringa per iniezione**

1. Rimuova il cappuccio protettivo in plastica dal flaconcino.

2. Pulisca il tappo in gomma del flaconcino con una salviettina imbevuta di alcool e lo ponga sulla superficie piana di lavoro. Faccia in modo di non toccare il tappo in gomma di nuovo.

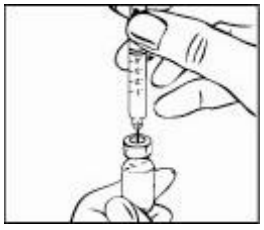
3. Prenda la siringa dalla superficie di lavoro. Tenga il corpo della siringa con una mano e tiri via il coperchio dell'ago verticalmente. Ponga il coperchio dell'ago sulla superficie di lavoro. NON tocchi l'ago e si assicuri che l'ago NON venga in contatto con alcuna altra superficie.



Se usa la siringa con ago per iniezione di sicurezza: se necessario, ruoti il braccio di sicurezza per rendere visibile la scala.

4. Sarà necessario che nella siringa sia presente una quantità d'aria pari alla dose. Per questo motivo con cautela tiri indietro il pistone della siringa finché non raggiunge la linea da 0,4 mL per la dose da 8 mg o la linea da 0,6 mL per la dose da 12 mg o quanto indicato, a seconda della dose che le è stata prescritta dal medico, dall'infermiere o dal farmacista.

5. Inserisca l'ago dritto in verticale nel centro del tappo del flaconcino. Non lo inserisca in un angolo in quanto l'ago potrebbe piegarsi o rompersi. Tenga il flaconcino sulla superficie di lavoro con l'altra mano per tenerlo fermo. Avvertirà una leggera resistenza quando l'ago passa attraverso il tappo. Controlli la punta dell'ago dentro il flaconcino.

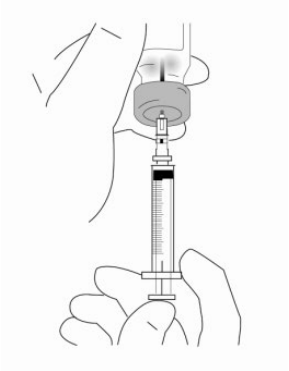


6. Per eliminare l'aria dalla siringa spinga delicatamente il pistone per iniettare l'aria nel flaconcino.

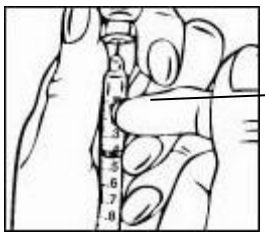
Se usa la siringa con ago per iniezione retrattile:
NON SPINGA IL PISTONE COMPLETAMENTE. Non spinga ulteriormente il pistone se avverte resistenza. Se spinge il pistone completamente sentirà il suono di uno scatto ('click'). Ciò indica che è stato attivato il meccanismo di sicurezza e l'ago si ritrarrà nella siringa. Se ciò avvenisse getti via il tutto e cominci di nuovo utilizzando un altro flaconcino ed un'altra siringa.

7. Con l'ago ancora nel flaconcino capovolga il flaconcino sottosopra. Tenga la siringa a livello degli occhi in modo da poter vedere le tacche del dosaggio e si assicuri che la punta dell'ago resti nel fluido per tutto il tempo. Lentamente tiri indietro il pistone sulla siringa fino a raggiungere il segno da 0,4 mL per la dose da 8 mg o 0,6 mL sulla siringa per la dose da 12 mg o quanto indicato, a seconda della dose che le è stata prescritta dal medico, dall'infermiere o dal

farmacista. Potrebbe vedere del fluido o bolle nel flaconcino quando la siringa è riempita correttamente. Ciò è normale.

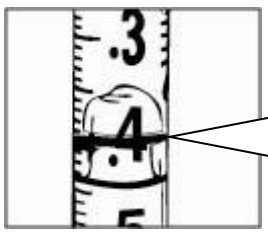


8. Con l'ago ancora inserito nel flaconcino capovolto, controlli le bolle d'aria nella siringa. Picchietti delicatamente la siringa per far sì che qualsiasi bolla d'aria salga verso l'alto della siringa; si assicuri di mantenere la presa del flaconcino e della siringa. Lentamente spinga il pistone verso l'alto affinchè tutte le bolle d'aria siano rimosse. Se le capita di riniettare la soluzione nel flaconcino, lentamente tiri indietro il pistone per prelevare la corretta quantità di soluzione nella siringa. A causa del sistema di sicurezza della siringa è possibile che una piccola bolla d'aria tenda a rimanere. Non c'è motivo di preoccuparsi, dal momento che questo non influisce sulla precisione della dose e non comporta alcun rischio per la salute.



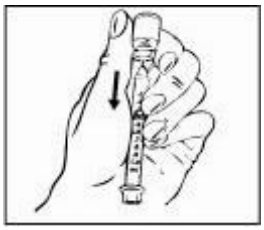
Picchiettare gentilmente la siringa capovolta per far salire verso l'alto qualsiasi bolla d'aria con il pistone.

9. Verifichi sempre di avere la dose corretta di medicinale nella siringa. Se non ne è sicuro, contatti il medico, l'infermiere o il farmacista.



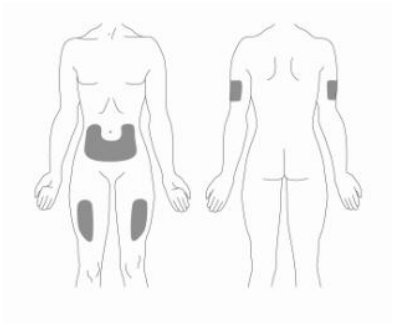
Assicurarsi che la siringa abbia il livello di dose corretto (ad es. 0,4 mL se sono stati prescritti 8 mg).

10. Rimuova la siringa e l'ago dal flaconcino. Non tocchi l'ago e si assicuri che l'ago NON sia in contatto con alcuna superficie. Una volta inserito il medicinale nella siringa, lo stesso deve essere utilizzato entro 24 ore, poiché Relistor è sensibile alla luce e potrebbe non funzionare correttamente nel caso in cui sia lasciato nella siringa per più di 24 ore.



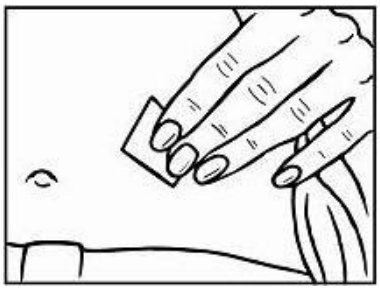
**Fase 3: Scegliere e preparare un sito di iniezione**

1. Le tre aree del corpo raccomandate per l'iniezione di Relistor sono: (1) la parte superiore delle gambe (cosce), (2) l'addome (stomaco) e (3) la parte superiore del braccio (solo in caso di iniezione ad un'altra persona).



2. Si raccomanda di cambiare sito di iniezione ogni volta. Eviti di ripetere l'iniezione esattamente nello stesso punto usato precedentemente. Non inietti in zone dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita. Eviti parti del corpo con cicatrici o smagliature.

3. Per preparare l'area di cute dove Relistor sarà iniettato, deterga il sito d'iniezione con una salviettina imbevuta di alcool. NON TOCCHI PIU' LA ZONA PRIMA DI EFFETTUARE L'INIEZIONE. Lasci asciugare all'aria il sito di iniezione prima di iniettare.

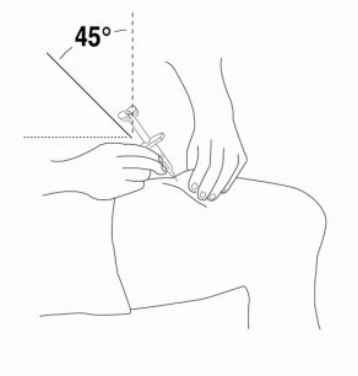


**Fase 4: Iniettare Relistor**

1. Tenendo la siringa riempita con la punta dell'ago rivolta verso l'alto, ricontrolli la presenza di bolle d'aria nella siringa. Se ci sono bolle, picchietti delicatamente la siringa con il dito per far sì che le bolle d'aria salgano verso l'alto della siringa. Spinga lentamente il pistone verso l'alto per far fuoriuscire tutte le bolle d'aria dalla siringa.

2. Tenga la siringa in una mano come una matita. Utilizzi l'altra mano per pizzicare delicatamente l'area pulita della cute e tenerla saldamente.

3. Inserisca l'ago per tutta la sua lunghezza nella pelle con una leggera inclinazione (45 gradi) con un movimento rapido e breve.




4. Quando l'ago è stato inserito lasci andare la pelle e, per iniettare Relistor, spinga lentamente il pistone per tutta la sua corsa fino a quando la siringa sarà vuota e sentirà uno scatto.

5. Estrarre l'ago dalla pelle:
   • Se si utilizza una siringa standard con ago standard: quando la siringa è vuota, estrarre rapidamente l'ago dalla pelle, facendo attenzione a mantenerlo alla stessa angolazione con cui è stato inserito.

   • Se si utilizza una siringa con ago per iniezione retrattile: Quando sentirà il suono di uno scatto durante l'inezione, ciò indicherà che l'intero contenuto è stato iniettato. L'ago si ritrarrà automaticamente dalla pelle e sarà chiuso dopo l'iniezione del medicinale.

• Se si utilizza una siringa con ago per iniezione di sicurezza: quando la siringa è vuota, estrarre rapidamente l'ago dalla pelle, facendo attenzione a mantenerlo alla stessa angolazione con cui è stato inserito. Utilizzare il pollice o l'indice per attivare il meccanismo di sicurezza spingendo completamente in avanti il braccio di sicurezza. Il braccio di sicurezza è bloccato e completamente esteso quando si sente il clic e la punta dell'ago è coperta.

6. Potrebbe esserci un piccolo sanguinamento nel sito di iniezione. Può tener premuto un batuffolo di ovatta o garza sul sito di iniezione. Non strofini il sito di iniezione. Se necessario può coprire il sito di iniezione con un cerotto.

**Fase 5: Smaltimento del materiale**

La siringa con cappuccio o siringa ed ago NON devono MAI essere riutilizzati. NON rimetta MAI il cappuccio sull'ago utilizzato. Getti la siringa con cappuccio o siringa ed ago in un contenitore non forabile con sistema a chiusura, come indicato dal medico, infermiere o farmacista.

**Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**
**Relistor 8 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita**
**Relistor 12 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita**
Metilnaltrexone bromuro

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale, perché contiene importanti informazioni per lei.**
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**


1. Che cos'è Relistor e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Relistor
3. Come usare Relistor
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Relistor
6. Contenuto della confezione e altre informazioni


## 1. Che cos'è Relistor e a cosa serve

Relistor contiene un principio attivo denominato metilnaltrexone bromuro che agisce bloccando gli effetti indesiderati degli oppioidi che colpiscono l'intestino.

Il farmaco cura la costipazione causata dagli oppioidi, medicinali usati per alleviare il dolore da moderato a grave (ad esempio morfina o codeina). È usato nei pazienti nel caso in cui altri medicinali per la costipazione, chiamati lassativi, non abbiano funzionato abbastanza bene. Gli oppioidi sono prescritti dal medico. Il Suo medico Le dirà se deve interrompere l'assunzione dei lassativi comuni o continuare ad assumerli quando inizia a prendere questo farmaco.

Il farmaco è utilizzato negli adulti (dai 18 anni di età).

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Relistor

**Non usi Relistor**
- Se è allergico (ipersensibile) al metilnaltrexone bromuro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se il medico è a conoscenza che il suo intestino è stato o è ostruito o il suo intestino è in condizioni da richiedere un immediato intervento chirurgico (che è stato diagnosticato dal medico).

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Relistor.
- Se ha gravi sintomi a livello dello stomaco, che continuano a peggiorare, contatti immediatamente il medico poiché questi potrebbero essere i sintomi di una perforazione che si sta sviluppando nelle pareti dell'intestino (perforazione intestinale). Vedere sezione 4.
- Se ha la malattia di Crohn o ulcere gastrointestinali.
- Se ha nausea, vomito, brividi, sudorazione, ha dolori di pancia e/o sente il cuore battere veloce subito dopo aver preso Relistor, contatti il suo medico.
- Se ha una grave malattia al fegato o ai reni.

- Se insorge diarrea grave o persistente (emissione di feci acquose frequenti), interrompa la terapia e contatti immediatamente il medico.
- È importante trovarsi vicino ad un bagno e se necessario con assistenza disponibile, poiché il movimento intestinale potrebbe verificarsi entro 30 minuti dall'iniezione del medicinale.
- Parli con il medico se prova per la prima volta o se nota che è peggiorato uno dei seguenti sintomi: dolore continuo allo stomaco, nausea (sensazione di malessere) o vomito.
- Parli con il medico anche se ha subito un intervento chirurgico che ha comportato il collegamento del colon ad una apertura nella parete addominale (colostomia), se ha un tubo nel Suo addome (catetere peritoneale), se soffre di diverticolosi o fecaloma, in quanto il farmaco deve essere utilizzato con cautela in tali circostanze.
- Se sta ricevendo una terapia di supporto per la Sua patologia avanzata, questo farmaco deve essere utilizzato per un periodo di tempo limitato, che solitamente sarà inferiore a 4 mesi.
- Questo farmaco non deve essere utilizzato per trattare pazienti con costipazione non correlata all'uso di oppioidi. Se ha sofferto di costipazione prima di assumere oppioidi (per il dolore), lo riferisca al medico.

**Bambini e adolescenti**
Non far assumere questa medicina a bambini e adolescenti sotto i 18 anni, in quanto i potenziali rischi e benefici sono sconosciuti.

**Altri medicinali e Relistor**
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Il medico potrebbe permettere che lei prenda altri medicinali, inclusi quelli per la costipazione.

**Gravidanza e allattamento**
Gli effetti di metilnaltrexone bromuro in donne in gravidanza non sono noti.

Le donne che stanno utilizzando questo medicinale non devono allattare con latte materno, poiché non è noto se metilnaltrexone bromuro passi nel latte umano materno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**
I capogiri rappresentano un effetto indesiderato comune di questo medicinale. Ciò può avere effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

**Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Relistor**
Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose cioè è essenzialmente "privo di sodio".

## 3. Come usare Relistor

Usi sempre questo medicinaleseguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata per i pazienti con dolore di lunga durata (tranne nei pazienti che ricevono terapia di supporto per una malattia avanzata) è pari a 12 mg di metilnaltrexone bromuro (0,6 mL di soluzione) somministrato come iniezione sottocutanea secondo necessità, ma almeno 4 volte a settimana e fino a una volta al giorno (7 volte a settimana).

La siringa preriempita di 8 mg di Relistor sarà utilizzata esclusivamente per il trattamento in pazienti che presentano dolore se la dose necessita di essere ridotta a causa di un altro problema medico.

La dose raccomandata per i pazienti che ricevono una terapia di supporto per una malattia avanzata è 8 mg di metilnaltrexone bromuro (0,4 mL di soluzione) per pazienti il cui peso sia compreso tra 38-61 kg, o 12 mg (0,6 mL di soluzione) per pazienti il cui peso sia compreso tra 62-114 kg. La dose è somministrata ogni 48 ore (ogni due giorni) come iniezione sotto la cute (pelle).

Il medico stabilirà la sua dose.

Se il suo peso è inferiore ai 38 kg o superiore ai 114 kg deve usare i flaconcini di Relistor poichè la dose corretta non può essere adeguatamente rilasciata con queste siringhe preriempite.
Questo medicinale è iniettato sotto la pelle (mediante un'iniezione sottocutanea) su (1) la parte superiore delle gambe (cosce), (2) l'addome (stomaco) o (3) la parte superiore del braccio (non in caso di autoiniezione). (Vedere ISTRUZIONI PER PREPARARE E FARE UNA INIEZIONE DI RELISTOR in fondo a questo foglio illustrativo.)

Potrebbe avere un movimento intestinale entro pochi minuti o poche ore dall'iniezione; pertanto, si raccomanda di avere vicino un bagno o una padella da letto.

**Se usa più Relistor di quanto deve**
Se ha usato più Relistor di quanto deve (sia nel caso in cui abbia iniettato troppo medicinale in un'unica occasione, o abbia effettuato più di una iniezione nelle 24 ore) potrebbe sentire capogiri quando si alza in piedi. Informi immediatamente il medico o il farmacista. Tenga sempre l'imballaggio esterno del medicinale con sè, anche se vuoto.

**Se dimentica di usare Relistor**
Se dimentica una dose informi il medico o il farmacista il prima possibile. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

**Se interrompe il trattamento con Relistor** Qualora abbia intenzione di interrompere l'assunzione di questo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati casi di una perforazione che si sviluppa nelle pareti intestinali (perforazione gastrointestinale) in pazienti che assumono Relistor. La frequenza di tale evento non è nota dai dati a disposizione. Qualora avverta un mal di stomaco di forte entità o persistente, interrompa l'assunzione di questo farmaco e contatti immediatamente il Suo medico.

I seguenti effetti indesiderati sono molto comuni e possono verificarsi in più di 1 persona su 10.
Qualora avverta uno dei seguenti effetti indesiderati, sia gravi che persistenti, contatti immediatamente un medico:

- Dolore addominale (dolore allo stomaco)
- Nausea (sensazione di malessere)
- Diarrea (frequente emissione di feci acquose)
- Flatulenza (emissione di gas intestinali)

Altri effetti indesiderati comuni che possono colpire fino a una persona su 100 sono:

- Capogiri (sensazione di stordimento)
- Sintomi simili a quelli da astinenza agli oppioidi (qualsiasi dei seguenti: sensazione di freddo, brividi, naso che sola, sudorazione, capelli rizzati, rossore, batitto cardiaco accelerato)
- Reazione al sito di iniezione (ad es. sensazione pungente, bruciore, dolore, rossore, edema)
- Vomito

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga il medico o il farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Relistor

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio, sulla vaschetta e sull'etichetta della siringa. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Usi questo medicinale solo se la soluzione è limpida, da incolore a giallo pallido, e non contiene flocculi o particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Relistor**
- Il principio attivo è metilnaltrexone bromuro. Ogni siringa da 0,4 mL contiene 8 mg di metilnaltrexone bromuro. Ogni siringa da 0,6 mL contiene 12 mg di metilnaltrexone bromuro. Un mL di soluzione contiene 20 mg di metilnaltrexone bromuro.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, sodio calcio edetato, glicina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (per correggere il pH) e sodio idrossido (per correggere il pH).

**Descrizione dell'aspetto di Relistor e contenuto della confezione**

Relistor è una soluzione iniettabile. È limpida, da incolore a giallo pallido, e non contiene flocculi o particelle.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

Confezione contenente 4, 7, 8 o 10 siringhe preriempite con sistema di protezione dell'ago.

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l’ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

## SCHEDA DI CONTROLLO PER IL PAZIENTE

Questa scheda contiene domande importanti a cui dovrà rispondere, prima di assumere Relistor e durante il trattamento con Relistor.

Se risponde No ad una delle seguenti domande nel corso del trattamento con il Suo farmaco, contatti il medico, l’infermiere o il farmacista.

1. Sta ricevendo una terapia a base di medicinali oppiacei (ad esempio morfina o codeina) per la sua malattia?
2. Sono passate 48 ore o più dalla sua ultima evacuazione?
3. Conosce la modalità di autosomministrazione o ne ha parlato con il medico, l’infermiere o il farmacista?
4. E' in grado di raggiungere con facilità, in maniera autonoma un bagno (toilette), o qualcuno che l'assiste può aiutarla?
5. Ha il numero di telefono di un infermiere o di un ospedale?

## ISTRUZIONI PER PREPARARE E FARE UNA INIEZIONE DI RELISTOR

Questo paragrafo è diviso nei seguenti sottoparagrafi:

Introduzione
Fase 1: Prepararsi per una iniezione
Fase 2: Scegliere e preparare un sito di iniezione
Fase 3: Iniettare una siringa preriempita di Relistor
Fase 4: Smaltimento del materiale

### Introduzione

Le istruzioni seguenti le indicheranno come preparare e somministrare una iniezione di Relistor con una siringa preriempita. E' pregato di leggerle e seguirle passo dopo passo. Sarà istruito dal medico,

infermiere o farmacista sulle tecniche di auto-iniezione. Non provi a fare l'iniezione finchè non è sicuro di aver compreso come prepararla e come farla.

**Informazioni importanti:**

- **Non usi una siringa preriempita di Relistor più di una volta, anche se è rimasto del medicinale nella siringa.**
- **Per sicurezza getti via la siringa preriempita di Relistor dopo l'uso (Fase 4).**
- **Non rimetta il cappuccio su aghi utilizzati, per evitare di pungersi con l'ago.**

Si procuri tutto ciò di cui ha bisogno per l'iniezione:

1. Siringa preriempita di Relistor
2. Salviettina alcool imbevuta
3. Batuffolo di ovatta o garza
4. Cerotto adesivo

**Fase 1: Preparare una iniezione**

1. Trovi una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata sulla quale disporre tutto ciò che è contenuto nella confezione di Relistor. Faccia in modo di avere a disposizione sufficiente tempo per completare l'iniezione.

2. Si lavi con cura le mani con sapone e acqua calda.

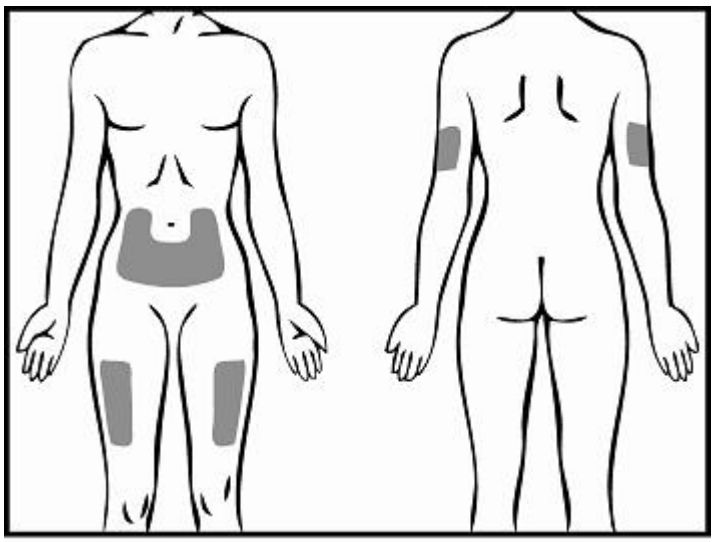
3. Controlli la siringa preriempita. Si assicuri che la dose prescritta dal medico corrisponda alla dose indicata sull'etichetta della siringa preriempita.

4. Si accerti che il liquido nella siringa preriempita sia limpido e da incolore a giallo pallido, e che non contenga particelle. Altrimenti non usi la siringa preriempita e contatti l'infermiere, il medico o il farmacista.

5. Tenga saldamente il busto della siringa preriempita e tiri via la copertura dell'ago verticalmente. Non tocchi l'ago o si assicuri che l'ago non sia in contatto con alucna superficie.

**Fase 2: Scegliere e preparare un sito di iniezione**

1. Le tre aree del corpo raccomandate per l'iniezione di Relistor sono: (1) la parte superiore delle gambe (cosce), (2) l'addome (stomaco) e (3) la parte superiore del braccio (solo in caso di iniezione ad un'altra persona).



2. Si raccomanda di cambiare sito di iniezione ogni volta. Eviti di ripetere l'iniezione esattamente nello stesso punto usato precedentemente. Non inietti in zone dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita. Eviti parti del corpo con cicatrici o smagliature.

3. Pulisca il sito di iniezione con una salviettina imbevuta di alcool e lo lasci asciugare. Non tocchi più la zona prima di effettuare l'iniezione.

**Fase 3: Iniettare la siringa preriempita di Relistor**

1. Tenga la siringa in una mano come una matita. Utilizzi l’altra mano per pizzicare delicatamente l’area pulita della cute e tenerla saldamente.

2. Inserisca l'ago per tutta la sua lunghezza nella pelle con una leggera inclinazione (45 gradi) con un movimento rapido e breve.

3. Quando l’ago è stato inserito lasci andare la pelle e spinga lentamente il pistone per tutta la sua corsa finchè la siringa preriempita è vuota.

4. Tiri via velocemente l’ago dalla pelle, facendo attenzione a tenerlo alla stessa inclinazione dell'inserimento. Rimuova il pollice dal pistone per consentire che il manicotto protettivo copra l'ago. Potrebbe esserci un piccolo sanguinamento nel sito di iniezione.

1. Può tener premuto un batuffolo di ovatta o garza sul sito di iniezione. Non strofini il sito di iniezione. Se necessario può coprire il sito di iniezione con un cerotto.

**Fase 4: Smaltimento del materiale**

La siringa preriempita **NON** deve **MAI** essere riutilizzata. **NON** rimettere **MAI** il cappuccio sull'ago. Gettare la siringa preriempita come indicato dal medico, infermiere o farmacista.

Metta la siringa preriempita utilizzata in un contenitore non forabile con sistema a chiusura. Può utilizzare un apposito contenitore per materiale tagliente (tipo il contenitore per lo smaltimento di materiale biologico). Chieda al medico, infermiere o farmacista istruzioni sulla corretta modalità per gettare via (smaltire) il contenitore. Possono esserci leggi locali sulle modalità di smaltimento di aghi e siringhe usati.