

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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 insufficienza 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 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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 legantisi al recettore μ . Studi *in vitro* hanno dimostrato che metilnaltrexone bromuro è un antagonista al recettore μ -oppioide (costante di inibizione $[K_i] = 28 \text{ nM}$), con potenza 8 volte minore per i recettori degli oppioidi di tipo kappa ($K_i = 230 \text{ nM}$) 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 μ -oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioide-mediati sul sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con dolore cronico non canceroso

L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con dolore cronico non canceroso sono state dimostrate in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato, placebo controllato (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 canceroso 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 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 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 alteri vs. del 9,4 %, mentre del 9,3 % rispettivamente per il corrispondente trattamento con placebo ($p < 0,001$).

L'endpoint chiave secondario della variazione media regolata 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 con 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. Essa è stata raggiunta nel 59% dei pazienti inseriti nel gruppo, che ricevevano una dose giornaliera di metilnaltrexone pari a 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), mentre 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 termini di genere sulla sicurezza o sull'efficacia. Non è stato possibile analizzare l'effetto sul ceppo razziale poiché la popolazione oggetto di studio era prevalentemente (90 %) di ceppo caucasico. 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 pertinenti 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, placebo-controllati. In tali studi l'età media 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 in una 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 le 4 ore successive ad 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 successive ad 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 in pazienti che avevano al basale feci morbide.

In entrambi gli studi nessuna prova suggeriva effetti differenti in funzione dell'età o del sesso sulla sicurezza o efficacia. L'effetto sulla razza 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 di un 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 nell'estensione di 2 studi 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 302EXT. Relistor è stato somministrato ogni 3,2 giorni (intervallo medio tra le dosi, con un range di 1 – 39 giorni).

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

Non è stata riscontrata alcuna significativa relazione tra la dose di oppioidi 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 rispetto ai punteggi del dolore rilevati al basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro o 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 alla 0,5 ora successiva 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 all'omeostasi (V_{ss}) 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 approssimativamente più bassa 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 insufficienza 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.

Sesso

Non sono state osservate significative differenze in funzione del sesso.

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 pharmacology*, 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 prole 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 prole.

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

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.

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Repubblica Ceca

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

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

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 insufficienza 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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 legantisi al recettore μ . Studi *in vitro* hanno dimostrato che metilnaltrexone bromuro è un antagonista al recettore μ -oppioide (costante di inibizione $[K_i] = 28 \text{ nM}$), con potenza 8 volte minore per i recettori degli oppioidi di tipo kappa ($K_i = 230 \text{ nM}$) 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 μ -oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioide-mediati sul sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

Costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti con dolore cronico non canceroso (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 canceroso sono state dimostrate in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato, placebo controllato (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 canceroso 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 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 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 alteri vs. del 9,4 %, mentre del 9,3 % rispettivamente per il corrispondente trattamento con placebo ($p < 0,001$).

L'endpoint chiave secondario della variazione media regolata 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 con 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. Essa è stata raggiunta nel 59% dei pazienti inseriti nel gruppo, che ricevevano una dose giornaliera di metilnaltrexone pari a 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), mentre 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 termini di genere sulla sicurezza o sull'efficacia. Non è stato possibile analizzare l'effetto sul ceppo razziale poiché la popolazione oggetto di studio era prevalentemente (90 %) di ceppo caucasico. 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 pertinenti 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, placebo-controllati. In tali studi l'età media 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 in una 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 le 4 ore successive ad 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 successive ad 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 in pazienti che avevano al basale feci morbide.

In entrambi gli studi nessuna prova suggeriva effetti differenti in funzione dell'età o del sesso sulla sicurezza o efficacia. L'effetto sulla razza 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 di un 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 nell'estensione di 2 studi 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 medio tra le dosi, con un range di 1 – 39 giorni).

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

Non è stata riscontrata alcuna significativa relazione tra la dose di oppioidi 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 rispetto ai punteggi del dolore rilevati al basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro o 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 alla 0,5 ora successiva 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 all'omeostasi (V_{ss}) 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 approssimativamente più bassa 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 insufficienza 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.

Sesso

Non sono state osservate significative differenze in funzione del sesso.

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 pharmacology*, 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 prole 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 prole.

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Repubblica Ceca

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 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 insufficienza 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 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 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 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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 legantisi al recettore μ . Studi *in vitro* hanno dimostrato che metilnaltrexone bromuro è un antagonista al recettore μ -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 canceroso

L'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone bromuro nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con dolore cronico non canceroso sono state dimostrate in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato, placebo controllato (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 canceroso 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 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 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 alteri vs. del 9,4 %, mentre del 9,3 % rispettivamente per il corrispondente trattamento con placebo ($p < 0,001$).

L'endpoint chiave secondario della variazione media regolata 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 con 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. Essa è stata raggiunta nel 59% dei pazienti inseriti nel gruppo, che ricevevano una dose giornaliera di metilnaltrexone pari a 12 mg ($p < 0,001$ vs. placebo), mentre 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 termini di genere sulla sicurezza o sull'efficacia. Non è stato possibile analizzare l'effetto sul ceppo razziale poiché la popolazione oggetto di studio era prevalentemente (90 %) di ceppo caucasico. 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 pertinenti 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, placebo-controllati. In tali studi l'età media 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 in una 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 le 4 ore successive ad 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 successive ad 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 in pazienti che avevano al basale feci morbide.

In entrambi gli studi nessuna prova suggeriva effetti differenti in funzione dell'età o del sesso sulla sicurezza o efficacia. L'effetto sulla razza 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 di un 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 nell'estensione di 2 studi 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 medio tra le dosi, con un range di 1 – 39 giorni).

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

Non è stata riscontrata alcuna significativa relazione tra la dose di oppioidi 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 rispetto ai punteggi del dolore rilevati al basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro o 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 alla 0,5 ora successiva 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 all'omeostasi (V_{ss}) 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 approssimativamente più bassa 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 insufficienza 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.

Sesso

Non sono state osservate significative differenze in funzione del sesso.

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 pharmacology*, 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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00, Praha 7
Repubblica Ceca

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/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco