

## Información de prescripción amplia

RÉLISTOR\*  
Bromuro de Metilnaltrexona  
Solución inyectable

### 1. Nombre comercial

Rélistor\*

### 2. Nombre genérico

Bromuro de metilnaltrexona

### 3. Forma farmacéutica y formulación

Solución inyectable

Fórmula:

Cada frasco ampula contiene:

Bromuro de metilnaltrexona

12 mg

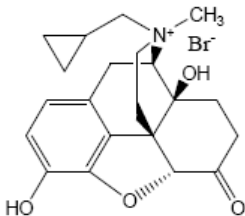
Excipiente c.b.p.

0.6 mL

- *Nombre Químico*

(R)-N-(ciclopropilmetil) noroximorfona metobromuro.

- *Estructura*



- *Fórmula molecular*

$C_{21}H_{26}NO_4Br$

- *Peso molecular*

436.36

### 4. Indicación terapéutica

RÉLISTOR\* está indicado para el tratamiento de estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada que reciben tratamiento paliativo, cuando la respuesta a la terapia laxante no ha sido suficiente.

### 5. Farmacocinética y farmacodinamia en humanos

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Bromuro de metilnaltrexona es un antagonista selectivo de unión del opioide al receptor opioide mu. Como una amina cuaternaria, la capacidad de metilnaltrexona para atravesar a la barrera hematoencefálica es limitada. Esto permite que metilnaltrexona funcione como antagonista opioide mu de acción periférica en tejidos como el tubo digestivo, sin repercutir en los efectos analgésicos mediados por opioides en el sistema nervioso central

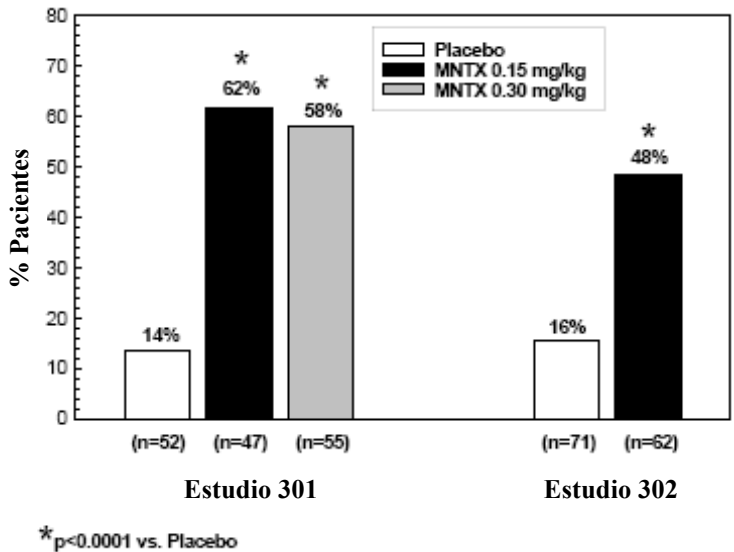
## **FARMACODINAMIA**

La eficacia y seguridad de RÉLISTOR\* en el tratamiento de estreñimiento inducido por opioides en pacientes que reciben cuidados paliativos se demostró en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En estos estudios, la mediana de la edad fue 68 años (rango 21-100); 51% eran mujeres. En ambos estudios, los pacientes tenían enfermedad avanzada y la mayoría tenía diagnóstico primario de cáncer incurable; otros diagnósticos primarios incluían EPOC/enfisema en etapa terminal, enfermedad cardiovascular/insuficiencia cardíaca, enfermedad de Alzheimer/demencia, VIH/SIDA u otras enfermedades avanzadas. Antes de la selección los pacientes habían recibido tratamiento paliativo con opioides (mediana de la dosis diaria inicial equivalente a la de morfina oral = 172 mg), y tuvieron estreñimiento inducido por opioides (ya sea < 3 deposiciones en la semana anterior o ninguna deposición durante más dos días). Los pacientes estaban recibiendo un esquema estable con opioides  $\geq 3$  días antes de la aleatorización (sin incluir medicamento para el dolor PRN o de rescate) y recibieron su medicamento opioide durante el estudio según la necesidad clínica. Los pacientes mantuvieron su tratamiento laxante habitual durante por lo menos tres días antes de ingresar al estudio y durante todo el estudio. Los laxantes de rescate estuvieron prohibidos de cuatro horas antes a cuatro horas después de la inyección del medicamento del estudio.

El estudio 301 comparó una sola dosis subcutánea doble ciego de RÉLISTOR\* 0.15 mg/kg, o RÉLISTOR\* 0.3 mg/kg contra placebo. A la dosis doble ciego le siguió un periodo abierto de dosificación de cuatro semanas en la que RÉLISTOR\* podía usarse por razón necesaria, con una frecuencia de no más de una dosis en 24 horas. Durante ambos periodos del estudio, los pacientes mantuvieron su esquema laxante habitual. En el periodo doble ciego se reclutó y trató a un total de 154 pacientes (47 RÉLISTOR\* 0.15 mg/kg, 55 RÉLISTOR\* 0.3 mg/kg, 52 placebo). El punto final primario fue la proporción de pacientes con una laxación sin rescate en las primeras cuatro horas después de la dosis doble ciego del medicamento del estudio. Los pacientes tratados con RÉLISTOR\* tuvieron una tasa de laxación significativamente más alta en las primeras cuatro horas después de la dosis doble ciego (62% para 0.15 mg/kg y 58% para 0.3 mg/kg) que los pacientes tratados con placebo (14%);  $p < 0.0001$  para cada dosis contra placebo (Figura 1)

El estudio 302 comparó dosis subcutáneas doble ciego de RÉLISTOR\* administradas cada tercer día durante dos semanas contra placebo. Los pacientes recibieron medicamento opioide  $\geq 2$  semanas antes de recibir el medicamento del estudio. Durante la primera semana (días 1, 3, 5, 7) los pacientes recibieron ya sea 0.15 mg/kg RÉLISTOR\* o placebo. En la segunda semana, la dosis asignada de los pacientes podía aumentarse a 0.30 mg/kg si el paciente tenía dos o menos laxaciones sin rescate hasta el día 8. En cualquier momento la dosis asignada al paciente podía reducirse con base en la tolerabilidad. Se analizaron datos de 133 (62 RÉLISTOR\*, 71 placebo) pacientes. Había dos puntos finales primarios: proporción de pacientes con laxación sin medicamento de rescate en las primeras cuatro horas después de la primera dosis del medicamento del estudio y proporción de pacientes con una laxación sin rescate en las primeras cuatro horas después de por lo menos dos de las primeras cuatro dosis de medicamento del estudio. Los pacientes tratados con RÉLISTOR\* tuvieron una tasa de laxación más alta en las primeras cuatro horas después de la primera dosis (48%) que los pacientes tratados con placebo (16%);  $p < 0.0001$  (Figura 1). Los pacientes tratados con RÉLISTOR\* también tuvieron tasas de laxación significativamente más altas en las primeras cuatro horas después de por lo menos dos de las primeras cuatro dosis (52%) que los pacientes tratados con placebo (9%);  $p < 0.0001$ .

Figura 1: Respuesta de laxación en las primeras cuatro horas después de la primera dosis



En ninguno de los dos estudios hubo evidencia de efectos diferenciales de edad o sexo en seguridad o eficacia. No se pudieron realizar análisis significativos en los subgrupos por raza porque la población del estudio fue principalmente caucásica (88%).

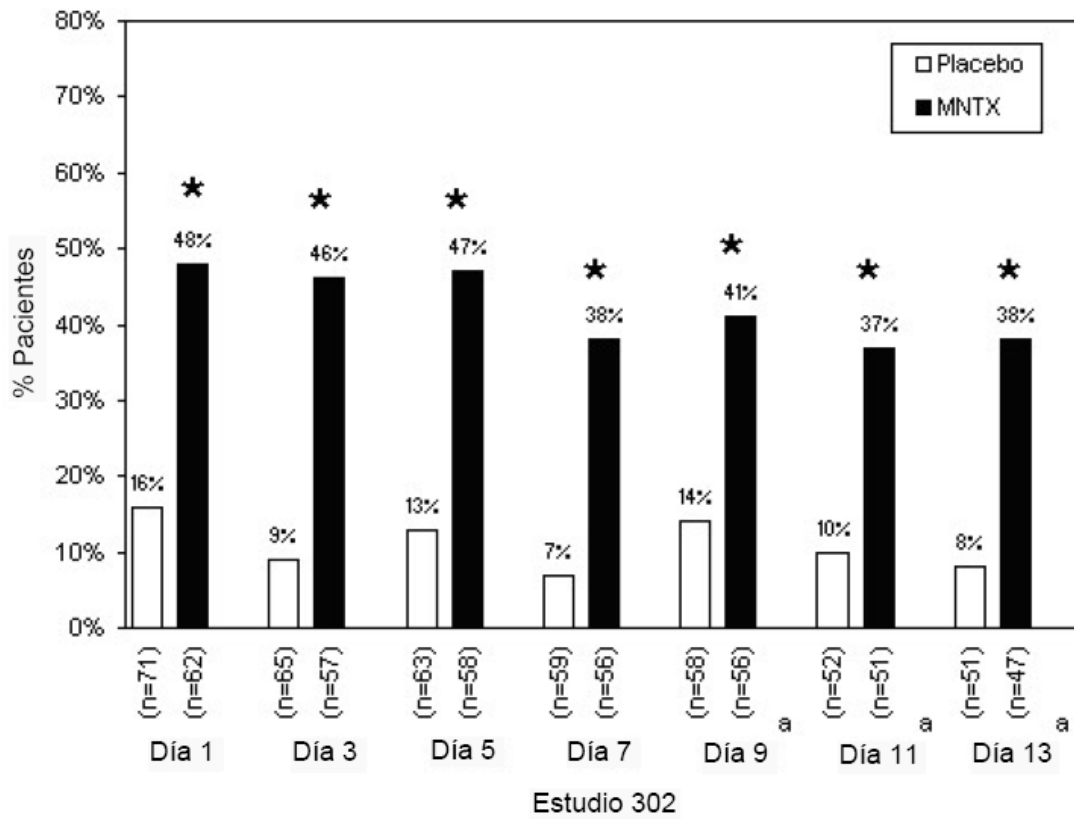
#### ***Durabilidad de la respuesta***

En el estudio 302 se demostró la durabilidad de la respuesta, en la que la tasa de respuesta de laxación fue consistente de la dosis 1 a la dosis 7 durante el transcurso del periodo doble ciego de dos semanas. (Figura 2)

**Figura 2: Respuesta de laxación en las primeras cuatro horas después de cada dosis en el estudio 302**

La eficacia y seguridad de metilnaltrexona también se demostró en un tratamiento abierto administrado del día 2 hasta la semana 4 en el estudio 301, y en dos estudios abiertos de extensión (301EXT y 302EXT) en donde RÉLISTOR\* se administró por razón necesaria hasta durante cuatro meses. Durante el tratamiento abierto, los pacientes continuaron con su tratamiento laxante habitual. Un total de 136, 21 y 82 pacientes recibieron por lo menos una dosis abierta en los estudios 301EXT y 302EXT, respectivamente. La tabla uno abajo resume la tasa de respuesta de laxación durante el estudio 302EXT. Las tasas de respuesta de laxación durante el periodo de dosificación de metilnaltrexona de etiqueta abierta en el estudio 302EXT fueron similares a las tasas de respuesta observadas en pacientes tratados con metilnaltrexona durante el periodo doble ciego del estudio 302EXT; y esto fue verdadero para los pacientes tratados ya sea con el placebo o la metilnaltrexona durante el periodo inicial de doble ciego. Las respuestas de laxación observadas durante el tratamiento doble ciego con MNTX se mantuvieron durante el transcurso de tres a cuatro meses de tratamiento abierto.

Figura 2: Respuesta de laxación en las primeras cuatro horas después de cada dosis en el Estudio 302



\* p<0.005 vs. Placebo

<sup>a</sup> Las variaciones en la dosis se permitieron en base en la eficacia o tolerabilidad

Visita	Tabla 1 Respuesta de laxación sin-rescate, dosis por mes					
	Pacientes previamente con placebo durante el periodo doble ciego (n=40)			Pacientes previamente con metilnaltrexona durante el periodo doble ciego (n=42)		
	Pacientes dosificados (n)	Número total de dosis	Tasa de respuesta* (n)	Pacientes dosificados (n)	Número total de dosis	Tasa de respuesta* (n)
Fase doble ciego	40	277	10.8	42	287	45.3
Mes 1 de la fase de etiqueta abierta	40	294	48.3	42	330	45.5
Mes 2 de la fase de etiqueta abierta	23	147	47.6	25	156	57.7
Mes 3 de la fase de etiqueta abierta	13	94	52.1	12	96	57.3

\*La tasa de respuesta es igual al número de dosis para las que hubo respuesta laxante (dentro de las 4 horas posteriores a la dosis) dividido por el número total de dosis

### **Uso de opioides y puntuaciones de dolor**

En estos estudios no hubo relación entre la dosis de opioide inicial y la respuesta de laxación de los pacientes tratados con metilnaltrexona. Además, la mediana de la dosis diaria de opioide no varió significativamente desde el inicio en pacientes ya sea tratados con RÉLISTOR\* o en pacientes tratados con placebo. No hubo cambios clínicamente relevantes en las puntuaciones de dolor desde el inicio en los pacientes tratados ya sea con metilnaltrexona o placebo.

### **FARMACOCINÉTICA**

#### **Absorción**

Metilnaltrexona se absorbe rápidamente, logrando concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en aproximadamente 0.5 horas después de la administración subcutánea. La concentración plasmática máxima y área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (ABC) aumentan en forma proporcional a la dosis. Los valores promedio de  $C_{m\acute{a}x}$  ( $\pm$ DE) fueron  $117 \pm 33$  ng/mL,  $234 \pm 65$  ng/mL y  $392 \pm 148$  ng/mL a 0.15 mg/kg, 0.30 mg/kg y 0.50 mg/kg, respectivamente. Los valores promedio del ABC fueron  $180 \pm 37$  ng•h/mL,  $376 \pm 73$  ng•h/mL, y  $593 \pm 111$  ng•h/mL a 0.15 mg/kg, 0.30 mg/kg, y 0.50 mg/kg, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta de una dosis subcutánea de 0.30 mg/kg contra una dosis intravenosa de 0.30 mg/kg es 82%.

### ***Distribución***

Metilnaltrexona experimenta una distribución en tejidos moderada. El volumen de distribución en estado estable ( $V_{ss}$ ) es aproximadamente 1.1 L/kg. Metilnaltrexona se une en forma mínima a las proteínas plasmáticas humanas (11.0% a 16.4%) determinado por diálisis en equilibrio.

### ***Metabolismo***

Metilnaltrexona se metaboliza en forma mínima en humanos. La conversión a isómeros metil-6-naltrexol y sulfato de metilnaltrexona parece ser la vía primaria de metabolismo. La N-desmetilación de metilnaltrexona para producir naltrexona no es significativa (0.06% de la dosis administrada).

### ***Eliminación***

Metilnaltrexona se elimina principalmente como el fármaco intacto. Aproximadamente la mitad de la dosis se excreta en orina y un poco menos en heces. La vida media ( $t_{1/2}$ ) de disposición terminal es aproximadamente ocho horas.

### ***Edad avanzada***

En estudios fase 2 y 3 doble ciego, se reclutaron un total de 77 pacientes de 65 a 74 años de edad (54 metilnaltrexona, 23 placebo) y un total de 100 pacientes de 75 años o mayores (61 metilnaltrexona, 39 placebo). No hubo diferencias en el perfil de eficacia y seguridad de estos pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. Por consiguiente, no se recomienda ajustar la dosis con base en la edad.

### ***Niños***

La farmacocinética de metilnaltrexona no se ha estudiado en niños.

### ***Insuficiencia renal o pacientes con insuficiencia renal***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de bromuro de metilnaltrexona deberá ser reducida de 12 mg a 8 mg (0.4 mL) (Ver sección de dosis) en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor a 30 mL/min). En un estudio de voluntarios con diversos grados de insuficiencia renal que recibían una sola dosis de metilnaltrexona 0.30 mg/kg, la insuficiencia renal tuvo un efecto marcado en la excreción renal de metilnaltrexona. La insuficiencia renal severa disminuyó de ocho a nueve veces la depuración renal de metilnaltrexona, sin embargo, esto sólo aumentó dos veces la exposición total a metilnaltrexona (ABC). La  $C_{m\acute{a}x}$  no cambió significativamente. No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal con necesidad de diálisis. También ver la sección de dosis

### ***Insuficiencia hepática o pacientes con insuficiencia hepática***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El efecto de la insuficiencia hepática leve y moderada en la exposición sistémica de metilnaltrexona se ha estudiado en ocho pacientes, cada uno, con Child-Pugh Clase A y B, comparados con personas sanas. Los resultados no presentaron efectos significativos de insuficiencia hepática en el ABC o  $C_{m\acute{a}x}$  de metilnaltrexona. No se ha estudiado el efecto de insuficiencia hepática en la farmacocinética de metilnaltrexona. También ver la sección de dosis.

### ***Efecto del peso corporal en la exposición a metilnaltrexona***

Un análisis integrado de datos farmacocinéticos de 137 personas sanas que recibieron RÉLISTOR\* por vía subcutánea con el ajuste de la dosis en mg/kg utilizado en los estudios 301 y 302 indicó que la exposición a metilnaltrexona (ABC) por unidad de dosis (mg/kg) aumentaba conforme aumentaba el peso corporal. Además, el análisis demostró que la exposición de metilnaltrexona equivalente a la de 0.15 mg/kg se puede lograr con un ajuste de dosis con base en dos bandas de peso de una dosis de 8 mg para peso corporal de 38 a menos de 62 kg o una dosis de 12 mg para peso corporal de 62 a 114 kg.

### ***Efecto en la repolarización cardíaca***

En un estudio de ECG, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos de dosis únicas subcutáneas de metilnaltrexona (0.15, 0.30 y 0.50 mg/kg), en 207 voluntarios sanos, no se detectaron señales de prolongación QT/QTc ni evidencia de un efecto secundario en los parámetros de ECG ni morfología de onda al compararlos con placebo y un control positivo (mexifloxacina 400 mg por vía oral).

## **6. Contraindicaciones**

Pacientes con obstrucción mecánica gastrointestinal conocida o sospechada.

## **7. Precauciones generales**

### ***USO PEDIÁTRICO***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RÉLISTOR\* en pacientes pediátricos. Ver Dosis.

La dosis recomendada de bromuro de metilnaltrexona para pacientes adultos podría no ser adecuada para pacientes pediátricos.

Se han llevado a cabo estudios en ratas jóvenes y perros. Después de la inyección intravenosa de bromuro de metilnaltrexona, se encontró que las ratas jóvenes eran más sensibles que las ratas adultas a la toxicidad relacionada-metilnaltrexona. En ratas jóvenes a las que se les administró intravenosamente bromuro de metilnaltrexona durante 13 semanas, ocurrieron signos clínicos adversos (incidencias de convulsiones y fatiga) a dosis (> 3 mg/kg/día) y exposiciones (5.4 veces la exposición [ABC] en humanos adultos a dosis subcutánea de 0.15 mg/kg) que fueron menores que aquellas que causaron una toxicidad similar en ratas adultas (20 mg/kg/día). No aparecieron efectos adversos en ratas jóvenes a 1 mg/kg/día o en ratas adultas a 5 mg/kg/día (1.6 veces y 7.8 veces, respectivamente, la exposición [ABC] en adultos humanos a dosis subcutánea de 0.15 mg/kg).

Después de la inyección intravenosa de bromuro de metilnaltrexona durante 13 semanas, se observó una toxicidad similar relacionada-metilnaltrexona en ambos perros jóvenes y adultos. En perros adultos y juveniles administrados con bromuro de metilnaltrexona a 20 mg/kg/día, se observaron signos clínicos indicativos de toxicidad en SNC y prolongación del intervalo QTc se observaron. No ocurrieron efectos adversos en perros adultos o jóvenes a una dosis de 5 mg/kg/día (44 veces la exposición [ABC] en humanos adultos a una dosis subcutánea de 0.15 mg/kg).

### ***USO GERIÁTRICO***

En estudios fase 2 y 3 doble ciego, se reclutaron un total de 77 pacientes de 65 a 74 años de edad (54 metilnaltrexona, 23 placebo) y un total de 100 pacientes de 75 años o mayores (61 metilnaltrexona, 39 placebo). No hubo diferencias en el perfil de eficacia y seguridad en estos pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. Por consiguiente, no se recomienda ajustar la dosis con base en la edad. También ver la sección 13 dosis.



## **ADVERTENCIAS ESPECIALES**

Si durante el tratamiento se presenta diarrea severa o persistente, se debe indicar a los pacientes que no continúen el tratamiento con RÉLISTOR\* y que consulten a su médico.

### **8. Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y lactancia**

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con bromuro de metilnaltrexona. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos, este fármaco sólo se debe administrar en el embarazo si es evidentemente necesario. Se desconoce el potencial de efectos teratogénicos de RÉLISTOR\* en el feto humano. Se han realizado estudios de reproducción en conejos y ratas preñadas. No hubo efectos en el desarrollo fetal en dosis intravenosas de hasta 25 mg/kg/día en la rata o hasta 16 mg/kg/día en el conejo. También ver precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.

### **LACTANCIA**

Los resultados de un estudio con animales que usó <sup>3</sup>H-metilnaltrexona radiomarcado indican que la metilnaltrexona se excreta por medio de la leche de ratas en lactancia. Se desconoce si RÉLISTOR\* se excreta en leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra RÉLISTOR\* a una mujer en etapa de lactancia.

### **9. Reacciones secundarias y adversas**

Las reacciones adversas previstas se presentan en las categorías de frecuencia del CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1 % y < 10%
Poco comunes:	≥ 0.1% y <1%
Raras:	≥ 0.01% y < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%

#### ***Clase de aparatos y sistemas Reacción adversa***

##### ***Trastornos del sistema nervioso***

Comunes                      Mareo

##### ***Trastornos gastrointestinales***

Muy comunes                Dolor abdominal, flatulencia, náusea  
Comunes                      Diarrea

##### ***Trastornos en piel y tejidos subcutáneos***

Común                         Hiperhidrosis

##### ***Experiencia en estudios clínicos***

La seguridad de RÉLISTOR\* se evaluó en dos estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes que recibían cuidados paliativos: El estudio 301 incluyó un periodo doble ciego, con

una sola dosis, controlado con placebo, mientras que el estudio 302 incluyó un periodo de 14 días, con dosis múltiples, doble ciego, controlado con placebo. (También ver Farmacodinamia) En ambos estudios, los pacientes tenían enfermedad avanzada y la mayoría tenía diagnóstico primario de cáncer incurable; otros diagnósticos primarios incluían EPOC/enfisema en etapa terminal, enfermedad cardiovascular/insuficiencia cardiaca, enfermedad de Alzheimer/demencia, VIH/SIDA u otras enfermedades avanzadas. Los pacientes estaban recibiendo tratamiento con opioides (mediana de la dosis diaria inicial equivalente a la de morfina oral = 172 mg), y tuvieron estreñimiento inducido por los opioides (ya sea < 3 deposiciones en la semana anterior o ninguna deposición en dos días). Tanto los pacientes que recibían metilnaltrexona como los que recibieron placebo tuvieron un tratamiento laxante estable durante por lo menos tres días antes de ingresar al estudio y continuaron con su esquema durante todo el estudio.

## **10. Interacciones medicamentosas y de otro género**

### ***Fármacos metabolizados por isoenzimas del citocromo P450***

Metilnaltrexona no afecta la farmacocinética de los fármacos metabolizados por isoenzimas del citocromo P450 (CYP). Metilnaltrexona es metabolizada en forma mínima por isoenzimas CYP. Estudios del metabolismo del fármaco in vitro indican que metilnaltrexona no inhibe la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4, pero sí es un inhibidor débil del metabolismo del modelo del sustrato CYP2D6. En un estudio clínico de interacciones medicamentosas en varones adultos sanos, una dosis subcutánea de 0.30 mg/kg de metilnaltrexona no afectó significativamente el metabolismo de dextrometorfano, un sustrato de CYP2D6.

## **11. Alteraciones de pruebas de laboratorio**

No se han reportado hasta la fecha.

## **12. Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**

### ***Carcinogenicidad***

No se han realizado estudios de carcinogénesis con metilnaltrexona.

### ***Mutagenicidad***

Metilnaltrexona no fue mutagénico en la prueba de mutación reversa en bacterias o en pruebas de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino y linfocitos humanos. Metilnaltrexona no fue mutagénico en las pruebas de mutación en linfoma de células de ratón in vitro o en la prueba de micronúcleos de ratón usando dosificación intraperitoneal o subcutánea.

### ***Alteraciones de la fertilidad***

Las inyecciones subcutáneas de metilnaltrexona a 150 mg/kg/día (336 veces la exposición [ABC] en humanos a una dosis subcutánea de 0.15 mg/kg) disminuyó la fertilidad en ratas; sin embargo las dosis de hasta 25 mg/kg/día (38 veces la exposición [ABC] en humanos a una dosis de 0.15 mg/kg) no afectaron su fertilidad o desempeño reproductivo general. También ver Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

### ***Trabajo de parto y expulsión***

Las inyecciones subcutáneas de metilnaltrexona a 150/100 mg/kg/día (336 veces la exposición [ABC] en humanos a una dosis subcutánea de 0.15 mg/kg) a ratas redujeron el peso de las crías.

Sin embargo, no hubo efectos en la madre durante el trabajo de parto, expulsión o en la supervivencia y crecimiento de crías de ratas después de la inyección subcutánea de metilnaltrexona a dosis de hasta 25 mg/kg/día (38 veces la exposición [ABC] en humanos a la dosis subcutánea de 0.15 mg/kg). También ver Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

### 13. Dosis y vía de administración

#### SÓLO PARA INYECCIONES SUBCUTÁNEAS

RÉLISTOR\* se debe inyectar en la parte superior del brazo, abdomen o muslo.

RÉLISTOR\* se administra como inyección subcutánea, con una frecuencia no mayor de una dosis en 24 horas.

La dosis recomendada para RÉLISTOR\* es 8 mg para pacientes que pesen de 38 a menos de 62 kg (84 a menos de 136 libras) o 12 mg para pacientes que pesen de 62 a 114 kg (136 a 251 libras). Consulte la siguiente tabla para determinar el volumen de inyección correcto.

Peso del paciente		Volumen de inyección	Dosis
Libras	Kilogramos		
84 a menos de 136	38 a menos de 62	0.4 mL	8 mg
136 a 251	62 a 114	0.6 mL	12 mg

La dosis de los pacientes con un peso que se encuentre fuera de los rangos de la tabla es 0.15/kg. El volumen de inyección de estos pacientes se debe calcular usando uno de los siguientes procedimientos:

- Multiplique el peso del paciente en libras por 0.0034 y redondee el volumen al 0.1 mL más cercano
- Multiplique el peso del paciente en kilogramos por 0.0075 y redondee el volumen al 0.1 mL más cercano

#### *Uso en pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor de 30 mL/min), deberá reducirse la dosis de bromuro de metilnaltrexona de 12 mg a 8 mg (0.4mL) en aquellos pacientes que pesen de 62 a 114 kg, o 0.15 mg/kg a 0.075 mg/kg para aquellos que el peso esté fuera del rango de 62 a 114 kg. No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal en estado terminal en diálisis, y el bromuro de metilnaltrexona no se recomienda en estos pacientes. Ver también sección Farmacodinamia.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Ver también Farmacocinética.

#### *Uso en niños*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RÉLISTOR\* en pacientes pediátricos. Ver también Precauciones generales

#### *Uso en pacientes de edad avanzada*

No se recomienda ajustar la dosis con base en la edad. Ver también precauciones generales.

#### **14. Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos)**

##### ***Síntomas***

Durante los estudios clínicos de RÉLISTOR\* administrado por vía subcutánea, no se reportaron casos de sobredosis de metilnaltrexona. En un estudio de voluntarios sanos (n=41), una sola dosis de 0.50 mg/kg administrada como inyección subcutánea fue bien tolerada. **En un estudio de voluntarios sanos se observó hipotensión ortostática asociada con una dosis de 0.64 mg/kg administrada como bolo intravenoso.**

##### ***Tratamiento***

No hay información específica sobre el tratamiento de sobredosis con RÉLISTOR\*.

#### **15. Presentaciones**

**Caja con un frasco ampula.**

#### **16. Recomendaciones para el almacenamiento**

**Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y protegido de la luz.**

**No se congele.**

Una vez extraído en la jeringa, si no es posible administrarlo de inmediato, almacene a temperatura ambiente y administre antes de 24 horas.

#### **17. Leyendas de protección**

Dosis: la que el médico señale

No se deje al alcance de los niños

Su venta requiere receta médica

No se administre durante el embarazo y lactancia o es ni lactancia??

Literatura exclusiva para médicos

RÉLISTOR\* se debe inyectar en la parte superior del brazo, abdomen o muslo.

RÉLISTOR\* se administra como inyección subcutánea, con una frecuencia no mayor de una dosis en 24 horas.

Vía de administración subcutánea.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o si el cierre ha sido violado.

#### **18. Nombre del laboratorio y dirección**

Pfizer, S.A. de C.V.,  
Km. 63 Carretera México Toluca,  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México.

#### **19. Número de registro del medicamento**

Reg. No. 398M2008SSA IV  
Fuente: CDS 6.0/Rel06/oct 09  
CLAVE SSA IPP: 113300001X0120