



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0566

BUENOS AIRES, 24 ENE 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017558-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RELISTOR / BROMURO DE METILNALTREXONA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20mg/ml, aprobada por Certificado N° 54.869.

91  
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



DISPOSICIÓN N° 0566

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

Que a fojas 324 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RELISTOR / BROMURO DE METILNALTREXONA, aprobada por Certificado N° 54.869 y Disposición N° 0196/09, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos constan de fojas 216 a 251, 252 a 287 y 288 a 323.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0196/09 los prospectos autorizados por las fojas 216 a 251 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

57



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0566

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.869 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017558-10-8

DISPOSICION N° 0566

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0566** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.869 y de acuerdo a lo solicitado por la firma WYETH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RELISTOR / BROMURO DE METILNALTREXONA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0196/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014138-08-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0196/09.-	Prospectos de fs. 216 a 251, 252 a 287 y 288 a 323, corresponde desglosar de fs. 216 a 251.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma WYETH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.869 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **24 ENE 2011**.....de 2011.

Expediente N° 1-0047-0000-017558-10-8

DISPOSICIÓN N° **0566**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENCIÓN  
A.N.M.A.T.

0566



1 (36)

CDS 8.0  
Junio 2010  
CPP Canada  
June 2008

**Proyecto de Prospecto**  
**Relistor**  
**Bromuro de metilnaltrexona 20 mg/ml**  
**Solución Inyectable**  
**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Industria Norteamericana**

**Exclusivamente para inyección subcutánea**

**COMPOSICION**

Cada frasco-ampolla contiene 12 mg de bromuro de metilnaltrexona en 0.6 ml de agua estéril para inyección, con una concentración de 20 mg/ml de bromuro de metilnaltrexona.

Excipientes: cloruro de sodio 3.9 mg, edetato cálcico disódico 0.24 mg y clorhidrato de glicina 0.18 mg.

**DESCRIPCIÓN**

**El Bromuro de metil naltrexona [metobromuro de (R) - N - (ciclopropilmetil) noroximorfona] es una solución acuosa estéril, límpida e incolora a amarillo claro, para inyección subcutánea.**

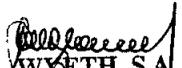
**ACCION TERAPEUTICA**

Antagonista selectivo de la unión de los opioides al receptor opioide  $\mu$ .

**INDICACIONES**

Relistor está indicado para el tratamiento de la constipación inducida por los opioides en pacientes con enfermedades avanzadas que reciben cuidados paliativos, cuando la respuesta al tratamiento con laxantes no ha sido suficiente.

**No se ha estudiado el uso de Relistor por un tiempo superior a los 4 meses.**

  
**WYETH S.A.**  
MIRTA G. CARNEIRO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA - APODERADA



CDS 8.0  
Junio 2010  
CPP Canada  
June 2008

Relistor deberá utilizarse como tratamiento complementario para inducir una rápida evacuación intestinal.

La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos presentaban un estado funcional de 3 o mayor según la clasificación de la OMS.

Todos los pacientes mantuvieron un régimen estable de laxantes y opiáceos durante los estudios.

La mayoría de los pacientes que respondieron a Relistor tuvieron una deposición dentro de las 4 horas (mediana de 24 minutos).

#### **Pacientes geriátricos ( $\geq 65$ años de edad)**

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad o eficacia entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en función de la edad.

#### **Pacientes pediátricos**

Relistor no está indicado para niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relistor en pacientes pediátricos.

### **ACCION FARMACOLOGICA**

#### **MECANISMO DE ACCION**

La metilnaltrexona es un antagonista selectivo de la unión de los opioides al receptor opioide  $\mu$ . Como amina cuaternaria, la capacidad de la metilnaltrexona para atravesar la barrera hematoencefálica es reducida. Esto permite que la metilnaltrexona actúe como antagonista de los receptores opioides mu periféricos en tejidos como el tracto gastrointestinal, sin alterar los efectos analgésicos de los opioides sobre el sistema nervioso central. Los datos de los estudios clínicos 301 y 302 concuerdan con la ausencia de antagonismo de los efectos centrales de los opioides por la metilnaltrexona y, en consecuencia, con este mecanismo de acción.

#### **FARMACODINAMIA**

Los opioides inducen una motilidad y tránsito gastrointestinal más lento. El antagonismo de los receptores opioides mu gastrointestinales por la metilnaltrexona inhibe la demora del tiempo de tránsito gastrointestinal inducida por los opioides en forma dosis-dependiente. En un estudio clínico de la reversión de la constipación debido a la administración crónica de metadona con metilnaltrexona por vía intravenosa en una dosis media ( $\pm$  DS) de  $0,09 \pm 0,10$  mg/kg, el tiempo de tránsito orocecal en los pacientes del grupo de metilnaltrexona ( $n=11$ ) disminuyó de  $132,3 \pm 36$  minutos basales a  $54,5 \pm 19,3$  minutos después de la administración de metilnaltrexona, mientras que en el grupo de placebo ( $n=11$ ) permaneció esencialmente inalterado, con un valor medio de  $126,8 \pm 48,3$  minutos basales a  $125,3 \pm 45,0$  minutos después de la administración del placebo. Estos cambios en el

*Handwritten signature/initials*

*Handwritten signature*  
MIRTA G. CARNEIRO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA - APODERADA



CDS 8.0  
Junio 2010  
CPP Canada  
June 2008

tiempo de tránsito estuvieron acompañados de una respuesta laxante inmediata en 10 de 11 pacientes en el grupo de metilnaltrexona y en ninguno del grupo de placebo.

#### Dependencia/Tolerancia

RELISTOR es un antagonista de los receptores opioides  $\mu$  periféricos sin riesgo conocido de dependencia.

#### Efecto sobre la electrofisiología cardíaca

En un estudio electrocardiográfico doble ciego, aleatorizado, con diseño en grupos paralelos y en el que se administraron dosis únicas subcutáneas de metilnaltrexona (0,15; 0,30 y 0,50 mg/kg) en 207 voluntarios sanos, no se observó prolongación del intervalo QT/QTc, del intervalo PR ni de la duración QRS con ninguna de las dosis estudiadas. Se observó una elevación estadísticamente significativa de la frecuencia cardíaca entre 0,25 y 0,75 h después de la administración en los grupos de tratamiento con 0,30 y 0,50 mg/kg. La elevación media máxima fue de 6,05 (IC 90 %: 2,62; 9,48) lpm (latidos por minuto) en el grupo de tratamiento con 0,30 mg/kg y de 6,08 (IC 90 %: 2,67; 9,49) lpm en el grupo de 0,50 mg/kg. No se observaron efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca en el grupo de 0,15 mg/kg.

#### FARMACOCINETICA

La farmacocinética de la metilnaltrexona se determinó en adultos sanos de sexo masculino y femenino y en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal o hepática. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan en forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg.

#### Absorción

La metilnaltrexona se absorbe rápidamente, alcanzando la concentración máxima (C<sub>max</sub>) aproximadamente 0,5 horas después de su administración subcutánea. La siguiente tabla presenta el valor medio ( $\pm$ DS) de la C<sub>max</sub> y del AUC con dosis de 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg:

Dosis (mg/kg)	N (mujeres/hombres)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (n $\cdot$ gh/ml)
0,15	39 (20/19)	117 $\pm$ 33	180 $\pm$ 37
0,3	60 (25/35)	234 $\pm$ 65	376 $\pm$ 73
0,5	41 (20/21)	392 $\pm$ 148	593 $\pm$ 111

La biodisponibilidad absoluta de una dosis subcutánea de 0,30 mg/kg versus una dosis intravenosa de 0,30 mg/kg es del 82 % (n = 5 hombres).

*Handwritten signature/initials*



CDS 8.0  
Junio 2010  
CPP Canada  
June 2008

### Distribución

La metilnaltrexona sufre una distribución tisular moderada. El volumen de distribución en estado estable (Vss) después de la administración IV de 5 dosis de 0,45 mg/kg cada 6 horas fue de aproximadamente 1,1 ( $\pm$  0,2) l/kg (n = 8 hombres). En otro estudio, el Vss después de una dosis única IV de 0,3 mg/kg fue de aproximadamente 2,2  $\pm$  0,6 l/kg.

La metilnaltrexona se une mínimamente a las proteínas del plasma humano (11,0 % a 15,3 %) según se ha determinado por diálisis de equilibrio. La presencia de la metilnaltrexona y sus metabolitos en el plasma es de aproximadamente dos veces superior que en la sangre, lo cual sugeriría una baja penetración en las células sanguíneas.

### Metabolismo

La metilnaltrexona se metaboliza en forma moderada en los seres humanos (n = 6 hombres). La principal vía metabólica parece ser su transformación en isómeros de metil-6-naltrexol y en sulfato de metilnaltrexona (< 6,0 %). La N-desmetilación de la metilnaltrexona para producir naltrexona no es significativa (0,06 % de la dosis administrada).

### Eliminación

La metilnaltrexona se elimina principalmente como droga inalterada. Aproximadamente la mitad de la dosis se excreta en la orina y en menor proporción en las heces (n = 11 hombres). La vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 8 horas (n = 19 hombres). El clearance renal de la metilnaltrexona es más elevado que el clearance de creatinina, lo cual indica un grado significativo de secreción renal activa. El clearance renal de la metilnaltrexona representa aproximadamente la mitad del clearance total, que indica una eliminación no renal importante.

### *Poblaciones y patologías especiales*

#### Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relistor en pacientes pediátricos.

#### Ancianos: ( $\geq$ 65 años)

Los estudios doble ciegos de fase II y III incluyeron un total de 77 pacientes entre 65 y 74 años (54 RELISTOR, 23 placebo) y un total de 100 pacientes de 75 ó más años (61 Relistor, 39 placebo). No se observaron diferencias en el perfil de seguridad o eficacia entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en función de la edad.

#### Sexo:

No son necesarias recomendaciones especiales basadas en el sexo.

#### Raza:

No son necesarias recomendaciones especiales basadas en la raza.



### **Insuficiencia hepática**

No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con compromiso hepático leve a moderado. Se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática leve a moderada sobre la exposición sistémica a una dosis subcutánea única de metilnaltrexona (0,3 mg/kg) en 8 sujetos con disfunción hepática de clase A de Child-Pugh (leve; hombres/mujeres = 4/4) y en 8 sujetos de clase B de Child-Pugh (moderada; hombres/mujeres = 5/3) comparados con sujetos sanos (estado normal; hombres/mujeres = 5/3). Los resultados no mostraron efectos significativos de la insuficiencia hepática sobre el AUC o la Cmax de la metilnaltrexona. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de la metilnaltrexona.

### **Insuficiencia renal**

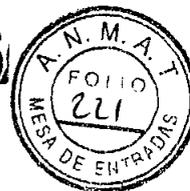
No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor de 30 ml/min), **la dosis de metilnaltrexona debe reducirse de 12 mg a 6 mg (0,3 ml)**. En un estudio en voluntarios con función renal normal e insuficiencia renal leve, moderada o severa (8 varones en cada uno) que recibieron una dosis única de 0,30 mg/kg de metilnaltrexona, la insuficiencia renal tuvo un marcado efecto sobre la excreción renal de la metilnaltrexona. La insuficiencia renal severa redujo el clearance renal de la metilnaltrexona entre 8 y 9 veces; sin embargo, esto sólo produjo un aumento de 2 veces en la exposición total a la metilnaltrexona (AUC). La Cmax no varió significativamente. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal terminal que necesiten diálisis.

### **Efecto del peso corporal sobre la exposición a la metilnaltrexona:**

Un análisis integrado de los datos farmacocinéticos de 137 sujetos sanos que recibieron metilnaltrexona por vía subcutánea indicó que la exposición a la metilnaltrexona por unidad de dosis (mg/kg) aumentaba a medida que aumentaba el peso corporal. Además, el análisis demostró que se puede obtener una exposición a la metilnaltrexona equivalente a la de la dosis de 0,15 mg/kg con un esquema posológico basado en **dos rangos** de peso, es decir, utilizando una dosis de 8 mg en pacientes con pesos comprendidos entre 38 y menos de 62 kg o una dosis de 12 mg en pacientes con pesos comprendidos entre 62 y 114 kg. [Véase Posología y forma de administración].

### **Seguridad en pacientes con potencial de disfunción de la barrera hematoencefálica**

Los resultados de una evaluación del tipo e incidencia de eventos adversos informados para los 38 pacientes con metástasis basal confirmada del sistema nervioso central, que representa el 13,3 % de pacientes con enfermedad avanzada evaluados en estudios clínicos, fueron similares a los registrados para el conjunto de la población estudiada. Esto sugiere que la seguridad y tolerabilidad de la metilnaltrexona en pacientes con potencial de disfunción de la barrera



hematoencefálica secundaria a metástasis del SNC no son manifiestamente diferentes a las observadas para la población global con enfermedad avanzada.

## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

### *Consideraciones posológicas*

SÓLO PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA.

Relistor debe inyectarse en la parte superior del brazo, en el abdomen o en el muslo.

### **Posología**

Relistor se administra mediante inyección subcutánea cada 2 días, según necesidad, **con una frecuencia no mayor de una dosis en un período de 24 horas**. El médico deberá considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente a Relistor después de 4 dosis (1 semana).

### **Dosis recomendada y ajuste de la dosis**

La dosis recomendada de Relistor es de 8 mg para pacientes que pesen entre 38 y menos de 62 kg o de 12 mg para pacientes que pesen entre 62 y 114 kg, administrada en una inyección subcutánea cada 2 días según necesidad. Véase la tabla a continuación para determinar el volumen correcto de la inyección.

<b>Peso del paciente (kilogramos)</b>	<b>Volumen de inyección</b>	<b>Dosis total</b>
38 a menos de 62	0,4 ml	8 mg
62 a 114	0,6 ml	12 mg

Los pacientes cuyo peso no se encuentre dentro de los rangos arriba indicados, deberán recibir una dosis de 0,15 mg/kg. El volumen de inyección para estos pacientes se calculará de la siguiente forma:

Multiplicar el peso del paciente en kilogramos por 0,0075 y redondear el volumen al 0,1 ml más cercano.

En pacientes que no puedan ser pesados, el médico o prestador de cuidados realizará una estimación del peso.

### **Empleo en pacientes con insuficiencia renal:**

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor de 30 ml/min), la dosis de Relistor deberá reducirse a la mitad. En pacientes que pesen entre 38 y menos de 62 kg, el volumen de inyección debe ser de 0,2 ml (4 mg) y en aquellos que pesen entre 62 y 114 kg, el volumen de inyección debe ser de 0,3 ml (6 mg). En el caso de pacientes que no se encuentren incluidos en estos rangos de peso,

*Handwritten signature*



la dosis deberá ser de 0,075 mg/kg. [Véase *Poblaciones y patologías especiales - Insuficiencia renal*].

### **Administración**

#### **Preparación de la inyección**

Relistor es una solución acuosa estéril, límpida e incolora a amarillo claro. Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, cuando la solución y el envase lo permitan. Si se observaran partículas o decoloración, no debe utilizarse ese frasco ampolla.

### **CONTRAINDICACIONES**

Relistor está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Relistor está contraindicado en pacientes con conocida o en los que se sospeche que puedan presentar obstrucción mecánica gastrointestinal o abdomen agudo quirúrgico.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Generales**

El paciente debe estar sentado o recostado durante la administración y deberá tener cuidado al levantarse después de la misma.

RELISTOR no debe utilizarse para el tratamiento de pacientes con estreñimiento no relacionado con el uso de opioides.

**Se deberá advertir a los pacientes que, en caso de diarrea intensa o persistente, deben suspender el tratamiento con Relistor y consultar a su médico.**

#### **Gastrointestinales**

##### **Diarrea severa**

Se deberá advertir a los pacientes que, en caso de diarrea intensa, deben suspender el tratamiento con Relistor y consultar con su médico.

**Se han comunicado casos de perforación gastrointestinal (GI) después de la comercialización del producto en pacientes con cuadros que pueden estar asociados con reducción localizada o difusa de la integridad estructural de la pared del tracto GI (por ejemplo, cáncer, úlcera péptica, pseudo-obstrucción). No puede descartarse la posibilidad de un papel contribuyente del bromuro de metilnaltrexona.**

**El bromuro de metilnaltrexona debe emplearse con precaución en pacientes con conocida o en los que se sospeche lesiones del tracto GI.**

**Se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente síntomas abdominales severos, persistentes y/o que empeoren.**



CDS 8.0  
Junio 2010  
CPP Canada  
June 2008

## **Poblaciones especiales**

### ***Embarazo***

Categoría B. Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejas preñadas. No se observaron efectos sobre el desarrollo fetal con dosis intravenosas de hasta 25 mg/kg/día en ratas o de hasta 16 mg/kg/día en conejas. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Se desconoce el potencial de efectos teratógenos de Relistor sobre el feto en los seres humanos.

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

Se desconocen los efectos de Relistor sobre la madre, el feto, duración del trabajo de parto y el parto. En un estudio de reproducción perinatal/postnatal en ratas expuestas a inyecciones subcutáneas de metilnaltrexona en dosis de hasta 25 mg/kg/día, no se observaron efectos sobre la madre, dilatación, alumbramiento ni sobre la supervivencia o el desarrollo de las crías.

### ***Lactancia***

Los resultados de un estudio en animales que empleó metilnaltrexona marcada con <sup>3</sup>H indican que la metilnaltrexona se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos pasan a la leche materna, se recomienda precaución cuando se administre Relistor a mujeres en período de lactancia.

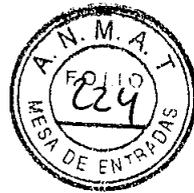
### ***Niños***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relistor en pacientes pediátricos.

**La dosis recomendada de metilnaltrexona para pacientes adultos puede no ser adecuada en pacientes pediátricos.**

**Se han llevado a cabo estudios en ratas jóvenes y perros. Luego de la inyección intravenosa de bromuro de naltrexona las ratas jóvenes demostraron ser más sensibles que las ratas adultas a la toxicidad relacionada con la metilnaltrexona. En ratas jóvenes a las que se les administró bromuro de metilnaltrexona por vía intravenosa durante 13 semanas, se observaron signos clínicos adversos (incidencia de convulsiones y respiración dificultosa) con dosis ( $\geq 3$  mg/kg/día) y exposiciones (5,4 veces la exposición [AUC] en seres humanos adultos a una dosis subcutánea de 0,15 mg/kg/) que fueron inferiores a las que se causaron toxicidad similar en ratas adultas (20 mg/kg/día). No se produjeron efectos adversos en ratas jóvenes expuestas a 1 mg/kg/día o en ratas adultas a 5 mg/kg/día (1,6 y 7,8 veces, respectivamente, la exposición [AUC] en seres humanos adultos a una dosis subcutánea de 0,15 mg/kg).**

WYETH S.A.  
MIRTA C. CARNEIRO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA - APODERADA



Luego de la inyección de bromuro de metilnaltrexona por 13 semanas, se observó similar toxicidad relacionada con la metilnaltrexona en perros jóvenes y adultos. Cuando se les administró 20 mg/kg/día de bromuro de metilnaltrexona, se observaron signos clínicos indicativos de toxicidad del SNC y prolongación del intervalo QTc. No se produjeron efectos adversos en perros jóvenes o adultos con una dosis de 5 mg/kg/día (44 veces la exposición [AUC] en seres humanos adultos a una dosis subcutánea de 0,15 mg/kg).

#### **Ancianos ( $\geq 65$ años)**

Los estudios doble ciegos de fase II y III incluyeron un total de 77 pacientes entre 65 y 74 años (54 Relistor, 23 placebo) y un total de 100 pacientes de 75 ó más años (61 Relistor, 39 placebo). No se observaron diferencias en el perfil de seguridad o eficacia entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. Por tanto, no se recomienda realizar ajustes de la dosis en función de la edad.

#### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), se recomienda reducir la dosis. (Véase Posología y forma de administración).

#### **Interacciones**

##### *Generalidades*

La metilnaltrexona es metabolizada mínimamente por las isozimas CYP. La metilnaltrexona no altera la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las isozimas del citocromo P450 (CYP).

##### *Interacciones entre fármacos*

- Fármacos metabolizados por las isozimas del citocromo P450

La metilnaltrexona no altera la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las isozimas del citocromo P450 (CYP). La metilnaltrexona es metabolizada mínimamente por las isozimas CYP. Los estudios in vitro del metabolismo del fármaco sugieren que la metilnaltrexona no inhibe la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4 y es un inhibidor débil del metabolismo de un sustrato modelo de CYP2D6. En un estudio clínico de interacción con otros medicamentos en hombres adultos sanos, una dosis subcutánea de 0,3 mg/kg de metilnaltrexona no alteró en forma significativa el metabolismo del dextrometorfano, que es un sustrato de CYP2D6.

Se determinaron los efectos inhibitorios de la metilnaltrexona, en concentraciones de hasta 100  $\mu$ M, sobre las actividades catalíticas de las enzimas del citocromo P-450 (CYP) en microsomas hepáticos humanos. Los datos indican la posibilidad de interacciones metabólicas clínicas entre fármacos que comprendan a la metilnaltrexona y sustratos de CYP2D6 después de la administración intravenosa, pero que no es probable que se produzcan con la administración oral o subcutánea de metilnaltrexona en dosis terapéuticas.



- Fármacos eliminados por vía renal

No se ha evaluado la posibilidad de interacciones entre la metilnaltrexona y fármacos activamente eliminados por el riñón, tales como la cimetidina y metformina en los seres humanos.

*Interacciones entre fármacos y alimentos*

No se ha establecido la interacción con los alimentos.

*Interacciones entre fármacos y hierbas medicinales*

No se ha establecido la interacción con hierbas medicinales.

*Interacciones entre fármacos y análisis de laboratorio*

No se ha establecido la interacción con los análisis de laboratorio.

## REACCIONES ADVERSAS

### Reseña de reacciones adversas al medicamento

Dos estudios controlados con placebo de Fase III (301 y 302) aportaron 288 pacientes a la población evaluable para seguridad.

Las reacciones adversas al medicamento (definidas como efectos secundarios, razonablemente asociados con el medicamento, a partir de la creencia de que existe una relación causal entre el medicamento y la incidencia del evento adverso) informadas con Relistor son dolor abdominal, flatulencia, náuseas, mareos y diarrea (véase Tabla 1). Todos los informes de diarrea, flatulencia y mareos en los estudios controlados con placebo fueron considerados de severidad leve o moderada por los investigadores, al igual que la mayoría de los informes de dolor abdominal y náuseas. El dolor abdominal fue considerado como severo en el 1,8 % de los pacientes tratados con Relistor y en el 2,4% de los pacientes tratados con placebo. Las náuseas fueron consideradas como severas en el 1,2 % y 2,4 %, respectivamente. Ninguno de los eventos fue considerado como riesgo de vida.

La Tabla 2 resume los eventos adversos informados en por lo menos 1 paciente tratado con Relistor en esta población.

### Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas, la incidencia de reacciones adversas observada en los estudios clínicos puede no reflejar la incidencia observada en la práctica y no debe compararse con la incidencia en estudios clínicos con otro medicamento. La información de reacciones adversas proveniente de estudios clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el medicamento y para obtener índices aproximados.

Se evaluó la seguridad de Relistor en dos estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes que recibían cuidados paliativos: el Estudio 301 incluyó un

*[Handwritten signature]*



período doble ciego, controlado con placebo de dosis únicas, mientras que el Estudio 302 incluyó un período doble ciego de 14 días con dosis múltiples y controlado con placebo. Tanto los pacientes del grupo de Relistor como los controles estaban recibiendo un régimen estable de laxantes por lo menos 3 días antes de ingresar al estudio y continuaron con el mismo régimen durante el curso del estudio.

**Tabla 1: Reacciones adversas de todas las dosis empleadas en estudios clínicos con RELISTOR doble ciego y controlados con placebo<sup>a</sup>**

Reacción adversa	RELISTOR	Placebo
	N=165	N=123
Dolor abdominal	47 (28,5 %)	12 (9,8 %)
Flatulencia	22 (13,3 %)	7 (5,7 %)
Náuseas	19 (11,5 %)	6 (4,9 %)
Mareos	12 (7,3 %)	3 (2,4 %)
Diarrea	9 (5,5 %)	3 (2,4 %)

a. Dosis de 0,075 mg/kg, 0,15 mg/kg y 30 mg/kg.

Fuente de datos: Estudio 301 (dosis única) y Estudio 302 (7 dosis durante 14 días).

**Nota:** Un estudio de fase II (251) no incluido en la Tabla 1 fue un estudio doble ciego, aleatorizado y no controlado con placebo en el que los pacientes (N = 33) recibieron 1 mg, 5mg, 12,5 mg o 20 mg como una dosis SC total tres veces en una semana. Las reacciones adversas informadas durante el Estudio 251 de todas las dosis combinadas fueron dolor abdominal (45 %), flatulencia (33 %), náuseas (24 %), mareos (9 %) y diarrea (30 %).

#### Reacciones adversas

La Tabla 2 presenta los eventos adversos emergentes del tratamiento en los estudios doble ciego, controlados con placebo de fase III. Los eventos adversos incluidos son aquellos observados en por lo menos un paciente en el grupo de Relistor. El índice de retiro del estudio debido a eventos adversos fue del 1,2 % para Relistor y del 2,4 % para placebo.

*Handwritten signature/initials*



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N=52	0,15 mg/k g N=47	0,3 mg/kg N=55	Placebo N=71	0,15 mg/kg N=63
<b>Trastornos del sistema hemolinfático</b>					
Anemia	1 (1,9%)	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0	0
<b>Trastornos cardíacos</b>					
Síndrome coronario agudo	0	0	0	0	1 (1,6%)
Bradicardia	0	0	1 (1,8%)	0	0
Insuficiencia cardíaca congestiva	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Cianosis	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Isquemia miocárdica	0	0	0	0	1 (1,6%)
Taquicardia	1 (1,9%)	0	0	4 (5,6%)	2 (3,2%)
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>					
Tapón de cera	0	0	0	0	1 (1,6%)
Tinnitus	0	0	1 (1,8%)	0	0
<b>Trastornos oculares</b>					
Aumento de lagrimeo	0	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0	1 (1,6%)
Trastornos visuales	0	0	0	0	1 (1,6%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo	0,15 mg/kg	0,3 mg/kg	Placebo	0,15 mg/kg
	N=52	N=47	N=55	N=71	N=63
Dolor abdominal	3 (5,8%)	14 (29,8%)	21 (38,2%)	9 (12,7%)	12 (19,0%)
Flatulencia	2 (3,8%)	6 (12,8%)	8 (14,5%)	5 (7,0%)	8 (12,7%)
Náuseas	1 (1,9%)	3 (6,4%)	8 (14,5%)	5 (7,0%)	8 (12,7%)
Vómitos	1 (1,9%)	3 (6,4%)	3 (5,5%)	9 (12,7%)	8 (12,7%)
Diarrea	0	3 (6,4%)	1 (1,8%)	3 (4,2%)	5 (7,9%)
Dolor abdominal superior	1 (1,9%)	2 (4,3%)	3 (5,5%)	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Distensión abdominal	1 (1,9%)	1 (2,1%)	1 (1,8%)	5 (7,0%)	1 (1,6%)
Malestar abdominal	0	0	1 (1,8%)	2 (2,8%)	1 (1,6%)
Dolor con la palpación abdominal	0	0	0	4 (5,6%)	1 (1,6%)
Hemorragia anal	0	0	0	0	1 (1,6%)
Estomatitis aftosa	0	0	0	0	1 (1,6%)
Ascitis	0	0	1 (1,8%)	1 (1,4%)	0
Ruidos intestinales anormales	0	0	0	4 (5,6%)	1 (1,6%)

*[Handwritten signature]*



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en ≥1% de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N=52	0,15 mg/kg N=47	0,3 mg/kg N=55	Placebo N=71	0,15 mg/kg N=63
Constipación	0	1 (2,1%)	0	3 (4,2%)	0
Xerostomía	1 (1,9%)	0	0	2 (2,8%)	0
Disfagia	0	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0	0
Reflujo gastroesofágico	0	0	0	0	1 (1,6%)
Hemorroides	0	0	1 (1,8%)	0	0
Trastornos de la mucosa oral	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Proctalgia	0	0	1 (1,8%)	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Hemorragia rectal	0	1 (2,1%)	0	1 (1,4%)	0
Arcadas	0	0	1 (1,8%)	0	1 (1,6%)
Hipersecreción salival	0	0	0	0	1 (1,6%)
Malestar estomacal	0	0	0	0	2 (3,2%)
Estomatitis	0	0	1 (1,8%)	0	0
Lengua saburral	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
<b>Trastornos generales y en el sitio de la administración</b>					
Dolor	5 (9,6%)	3 (6,4%)	7 (12,7%)	8 (11,3%)	3 (4,8%)



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo	0,15 mg/kg	0,3 mg/kg	Placebo	0,15 mg/kg
Término preferido	N=52	N=47	N=55	N=71	N=63
Dolor en el sitio de la inyección	0	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0	1 (1,6%)
Astenia	0	0	5 (9,1%)	5 (7,0%)	4 (6,3%)
Dolor torácico	0	0	0	3 (4,2%)	4 (6,3%)
Escalofríos	0	0	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0
Progresión de una enfermedad concomitante	0	0	1 (1,8%)	0	2 (3,2%)
Síndrome de abstinencia	1 (1,9%)	1 (2,1%)	0	0	0
Fatiga	1 (1,9%)	5 (10,6%)	1 (1,8%)	3 (4,2%)	0
Sensación de frío	0	1 (2,1%)	0	0	0
Edema generalizado	0	0	0	0	1 (1,6%)
Reacción relacionada con la infusión	0	0	0	0	1 (1,6%)
Irritación en el sitio de la inyección	0	0	1 (1,8%)	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Ampollas en el sitio de la inyección	0	0	0	0	1 (1,6%)
Inflamación de mucosas	1 (1,9%)	0	0	0	1 (1,6%)
Edema	0	0	0	0	1 (1,6%)
Edema periférico	1	2	0	9	5

*Handwritten signature*

**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo	0,15 mg/k	0,3 mg/kg	Placebo	0,15 mg/kg
Término preferido	N=52	g N=47	N=55	N=71	N=63
	(1,9%)	(4,3%)		(12,7%)	(7,9%)
Pirexia	0	0	0	2	3
				(2,8%)	(4,8%)
Eliminación de secreciones	0	1	0	0	0
		(2,1%)			
<b>Infecciones e Infestaciones</b>					
Bacteriemia	0	0	0	0	1
					(1,6%)
Bronquitis	0	0	0	1	2
				(1,4%)	(3,2%)
Candidiasis	0	0	1	1	1
			(1,8%)	(1,4%)	(1,6%)
Forúnculo	0	0	0	0	1
					(1,6%)
Infección	0	0	1	0	0
			(1,8%)		
Nasofaringitis	0	0	0	0	1
					(1,6%)
Candidiasis oral	0	0	0	0	2
					(3,2%)
Neumonía	0	1	0	1	1
		(2,1%)		(1,4%)	(1,6%)
Infección cutánea	0	1	0	0	0
		(2,1%)			
Infección respiratoria alta	0	0	0	0	1
					(1,6%)
Infección urinaria	2	0	0	3	2
	(3,8%)			(4,2%)	(3,2%)



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo	0,15 mg/k	0,3 mg/kg	Placebo	0,15 mg/kg
	N=52	N=47	N=55	N=71	N=63
<b>Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>					
Contusión	1 (1,9%)	1 (2,1%)	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0
Excoriación	0	0	1 (1,8%)	2 (2,8%)	0
Caída	0	0	1 (1,8%)	8 (11,3%)	1 (1,6%)
Náuseas post-procedimientos	0	0	1 (1,8%)	0	0
Laceración cutánea	0	0	1 (1,8%)	3 (4,2%)	1 (1,6%)
Lesiones dentales	0	1 (2,1%)	0	0	0
Herida	0	0	1 (1,8%)	0	0
<b>Estudios complementarios</b>					
<u>Laboratorio clínico</u>					
Elevación de alanina-aminotransferasa	0	0	0	0	1 (1,6%)
Elevación de aspartato-aminotransferasa	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Tiempo de sangría prolongado	0	0	1 (1,8%)	0	0
Disminución de albúmina en sangre	0	0	0	0	1 (1,6%)
Disminución de calcio en sangre	0	0	1 (1,8%)	0	0
Elevación de calcio en sangre	0	0	0	0	1 (1,6%)

*Handwritten signature and initials.*



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N=52	0,15 mg/kg N=47	0,3 mg/kg N=55	Placebo N=71	0,15 mg/kg N=63
Elevación de creatinina en sangre	0	0	1 (1,8%)	0	0
Disminución de potasio en sangre	0	0	0	0	1 (1,6%)
Elevación de la presión arterial	0	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0	0
Disminución de hemoglobina	0	0	0	0	1 (1,6%)
Elevación de monocitos	0	0	1 (1,8%)	0	0
Disminución de plaquetas	0	0	1 (1,8%)	0	0
Disminución de proteínas totales	0	0	0	0	1 (1,6%)
Elevación de leucocitos	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
<b>Hallazgos físicos</b>					
Ruidos respiratorios anormales	0	0	1 (1,8%)	3 (4,2%)	1 (1,6%)
Soplo cardíaco	1 (1,9%)	0	0	0	1 (1,6%)
Presencia de ritmo de galope	0	1 (2,1%)	0	0	0
Ruidos cardíacos anormales	0	0	0	0	1 (1,6%)
Signo del pliegue	0	0	0	1 (1,4%)	2 (3,2%)



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo	0,15 mg/k	0,3 mg/kg	Placebo	0,15 mg/kg
	N=52	N=47	N=55	N=71	N=63
<b>Signos vitales</b>					
Aumento de la temperatura corporal	0	0	1 (1,8%)	3 (4,2%)	5 (7,9%)
Frecuencia cardíaca irregular	1 (1,9%)	1 (2,1%)	0	2 (2,8%)	0
Frecuencia respiratoria disminuida	0	1 (2,1%)	0	0	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>					
Deshidratación	1 (1,9%)	0	2 (3,6%)	5 (7,0%)	2 (3,2%)
Hiper glucemia	0	0	0	0	2 (3,2%)
Hipopotasemia	0	1 (2,1%)	0	0	0
Hiponatremia	0	0	1 (1,8%)	0	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>					
Espasmos musculares	0	2 (4,3%)	1 (1,8%)	1 (1,4%)	2 (3,2%)
Artralgia	1 (1,9%)	1 (2,1%)	0	0	1 (1,6%)
Dorsalgia	2 (3,8%)	2 (4,3%)	0	0	3 (4,8%)
Juanete	0	0	0	0	1 (1,6%)



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

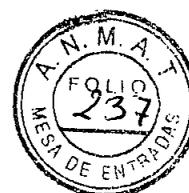
Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo o N=52	0,15 mg/k g N=47	0,3 mg/kg N=55	Placebo o N=71	0,15 mg/kg N=63
Cifosis	0	0	0	0	1 (1,6%)
Malestar musculoesquelético	0	0	0	0	1 (1,6%)
Dolor cervical	0	1 (2,1%) )	0	0	0
Sensación de pesadez	0	0	0	0	1 (1,6%)
Dolor en el hombro	0	1 (2,1%) )	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
<b>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluye quistes y pólipos)</b>					
Progresión de tumores malignos	2 (3,8%)	1 (2,1%) )	4 (7,3%)	12 (16,9%)	7 (11,1%)
Dolor canceroso	0	0	1 (1,8%)	2 (2,8%)	1 (1,6%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Mareos	0	2 (4,3%)	5 (9,1%)	3 (4,2%)	5 (7,9%)
Letargo	0	1 (2,1%)	2 (3,6%)	4 (5,6%)	4 (6,3%)
Somnolencia	1 (1,9%)	3 (6,4%)	1 (1,8%)	4 (5,6%)	1 (1,6%)
Temblor	1 (1,9%)	1 (2,1%)	2 (3,6%)	1 (1,4%)	2 (3,2%)
Trastorno del equilibrio	0	0	0	0	1 (1,6%)



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N=52	0,15 mg/k g N=47	0,3 mg/kg N=55	Placebo N=71	0,15 mg/kg N=63
Convulsión	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Coordinación anormal	0	1 (2,1%)	0	0	0
Disminución del nivel de vigilia	0	1 (2,1%)	0	2 (2,8%)	1 (1,6%)
Babeo	0	1 (2,1%)	0	0	0
Disartria	0	1 (2,1%)	0	0	0
Cefalea	1 (1,9%)	0	2 (3,6%)	1 (1,4%)	2 (3,2%)
Hipoestesia	0	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0	0
Mioclónia	0	0	1 (1,8%)	0	1 (1,6%)
Sueño de mala calidad	0	0	1 (1,8%)	0	0
Sedación	1 (1,9%)	0	0	0	1 (1,6%)
Trastornos del habla	0	0	1 (1,8%)	0	1 (1,6%)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Inquietud	4 (7,7%)	5 (10,6%)	4 (7,3%)	4 (5,6%)	2 (3,2%)
Ansiedad	2 (3,8%)	1 (2,1%)	5 (9,1%)	3 (4,2%)	2 (3,2%)
Estado confusional	2 (3,8%)	1 (2,1%)	4 (7,3%)	2 (2,8%)	2 (3,2%)

*[Handwritten signature]*



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo	0,15 mg/kg	0,3 mg/kg	Placebo	0,15 mg/kg
	N=52	N=47	N=55	N=71	N=63
Agitación	2 (3,8%)	2 (4,3%)	1 (1,8%)	3 (4,2%)	2 (3,2%)
Delirio	0	1 (2,1%)	1 (1,8%)	0	0
Ideas delirantes	1 (1,9%)	1 (2,1%)	0	0	0
Depresión	0	0	0	1 (1,4%)	2 (3,2%)
Desorientación	0	1 (2,1%)	0	2 (2,8%)	1 (1,6%)
Alucinación	1 (1,9%)	2 (4,3%)	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Insomnio	1 (1,9%)	0	1 (1,8%)	2 (2,8%)	2 (3,2%)
Nerviosismo	0	2 (4,3%)	1 (1,8%)	0	0
Ideación suicida	0	0	0	0	1 (1,6%)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					
Espasmo vesical	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Insuficiencia renal	0	0	1 (1,8%)	0	0
<b>Trastornos del aparato reproductor y mamas</b>					
Edema genital	0	0	1 (1,8%)	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Rinorrea	1 (1,9%)	4 (8,5%)	2 (3,6%)	2 (2,8%)	1 (1,6%)
	0	1	1	0	0

*[Handwritten signature]*



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo	0,15 mg/kg	0,3 mg/kg	Placebo	0,15 mg/kg
Término preferido	N=52	N=47	N=55	N=71	N=63
Apnea		(2,1%)	(1,8%)		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	0	1 (1,8%)	1 (1,4%)	0
Tos	0	0	0	2 (2,8%)	1 (1,6%)
Disnea	1 (1,9%)	0	2 (3,6%)	5 (7,0%)	2 (3,2%)
Disnea exacerbada	0	0	0	2 (2,8%)	1 (1,6%)
Epistaxis	0	0	1 (1,8%)	0	0
Hipoventilación	0	0	0	0	1 (1,6%)
Hipoxia	0	0	1 (1,8%)	0	0
Aumento de la secreción bronquial	0	1 (2,1%)	0	0	0
Aumento de la secreción de vías respiratorias altas	0	0	0	0	1 (1,6%)
Congestión nasal	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Trastorno mucoso nasal	0	0	0	0	1 (1,6%)
Dolor faringolaríngeo	0	0	1 (1,8%)	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Tos productiva	0	0	0	1 (1,4%)	2 (3,2%)
Congestión pulmonar	1 (1,9%)	0	0	4 (5,6%)	1 (1,6%)
Embolia pulmonar	0	0	0	1	0



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo	0,15 mg/kg	0,3 mg/kg	Placebo	0,15 mg/kg
Término preferido	N=52	N=47	N=55	N=71	N=63
					(1,4%)
Fibrosis pulmonar	0	0	0	0	1 (1,6%)
Edema pulmonar	0	1 (2,1%)	0	0	0
Rales	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Paro respiratorio	0	0	0	0	1 (1,6%)
Congestión de vías respiratorias	0	0	0	0	1 (1,6%)
Roncus	0	1 (2,1%)	0	2 (2,8%)	1 (1,6%)
Sibilancia	0	0	0	1 (1,4%)	2 (3,2%)
Bostezos	1 (1,9%)	0	1 (1,8%)	0	2 (3,2%)
<b>Trastornos cutáneos y subcutáneos</b>					
Hiperhidrosis	4 (7,7%)	4 (8,5%)	4 (7,3%)	4 (5,6%)	3 (4,8%)
Sudor frío	0	0	1 (1,8%)	0	0
Ulcera de decúbito	0	0	1 (1,8%)	2 (2,8%)	2 (3,2%)
Equimosis	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Eritema	0	0	1 (1,8%)	1 (1,4%)	0
Sudores nocturnos	0	0	0	1 (1,4%)	0



**Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes**

Sistema corporal	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N=52	0,15 mg/k g N=47	0,3 mg/kg N=55	Placebo N=71	0,15 mg/kg N=63
<b>Término preferido</b>					
Onicomadesis	0	0	0	0	1 (1,6%)
Piloerección	0	1 (2,1%)	0	1 (1,4%)	0
Prurito	0	0	0	1 (1,4%)	2 (3,2%)
Psoriasis	0	0	0	0	1 (1,6%)
Úlcera cutánea	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Piel amarilla	0	0	0	0	1 (1,6%)
<b>Circunstancias sociales</b>					
Postrado en cama	0	0	0	0	1 (1,6%)
Maltrato físico	0	0	0	0	1 (1,6%)
Abuso verbal	0	0	0	0	1 (1,6%)
<b>Trastornos vasculares</b>					
Ruptura de aneurisma	0	0	0	0	1 (1,6%)
Rubor	0	0	1 (1,8%)	0	0
Hematoma	0	0	0	1 (1,4%)	1 (1,6%)
Sofocos	1 (1,9%)	0	0	0	1 (1,6%)
Hipotensión	0	0	1 (1,8%)	4 (5,6%)	0

*M. G. Carneiro*  
 MIRTH S.A.  
 MIRTA G. CARNEIRO  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA - APODERADA



<b>Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento observados en <math>\geq 1\%</math> de los pacientes</b>					
<b>Sistema corporal</b>	<b>MNTX-301a</b>			<b>MNTX-302b</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>0,15</b>	<b>0,3</b>	<b>Placebo</b>	<b>0,15</b>
<b>Término preferido</b>	<b>o</b>	<b>mg/k</b>	<b>mg/kg</b>	<b>o</b>	<b>mg/kg</b>
	<b>N=52</b>	<b>9</b>	<b>N=55</b>	<b>N=71</b>	<b>N=63</b>
		<b>N=47</b>			
Hipotensión ortostática	0	0	1 (1,8%)	0.	0
Estudio MNTX 301 – Duración: 1 día; Dosis única solamente					
Estudio MNTX 302 – Duración: 2 semanas; una dosis cada 2 días (7 dosis)					

**Nota:** Los eventos adversos manifestados durante el seguimiento del tratamiento doble ciego o durante el período anterior a la primera dosis en un estudio de extensión se atribuyeron al tratamiento doble ciego.

**Eventos adversos serios:**

La tabla 3 presenta la incidencia de eventos adversos serios emergentes del tratamiento comunicados en los estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo de fase III.

<b>Tabla 3: Incidencia de eventos adversos serios emergentes del tratamiento en los estudios clínicos de fase IIIa</b>		
<b>Clase primaria de sistema corporal</b>	<b>Tratamiento doble ciego</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>MNTX</b>
<b>Término preferido</b>	<b>(N=123)</b>	<b>(N=165)</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Insuficiencia cardíaca congestiva	1 (0,8)	1 (0,6)
Isquemia miocárdica	0	1 (0,6)
<b>Trastornos generales y en el sitio de la administración</b>		
Progresión de una enfermedad concomitante	0	3 (1,8)
Síndrome de abstinencia	0	1 (0,6)
<b>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluye quistes y</b>		



**pólipos)**

Progresión de tumores malignos	13 (10,6)	12 (7,3)
--------------------------------	-----------	----------

**Trastornos psiquiátricos**

Ideación suicida	0	1 (0,6)
------------------	---	---------

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Disnea exacerbada	0	1 (0,6)
-------------------	---	---------

Fibrosis pulmonar	0	1 (0,6)
-------------------	---	---------

Paro respiratorio	0	1 (0,6)
-------------------	---	---------

**Circunstancias sociales**

Maltrato físico	0	1 (0,6)
-----------------	---	---------

Abuso verbal	0	1 (0,6)
--------------	---	---------

**Trastornos vasculares**

Ruptura de aneurisma	0	1 (0,6)
----------------------	---	---------

a. Estudio 301 y Estudio 302 – Estudios doble ciego controlados con placebo de fase III.

**Nota:** Los eventos adversos serios comunicados durante el período doble ciego del Estudio 251 no controlado con placebo de Fase II (N = 33) fueron: neutropenia 1(3,0 %), progresión de una enfermedad concomitante 6 (18,2 %), progresión de la enfermedad 2 (6,1 %), sobredosis intencional 1 (3,0 %), disminución del nivel de vigilia 1 (3,0 %), delirio 1 (3,0 %) y linfadenectomía 1(3,0 %).

**Eventos adversos menos comunes observados en estudios clínicos (< 1%)**

Remitirse a la Tabla 2 (que incluye, conforme a la cantidad de sujetos estudiados, todos los eventos adversos registrados en por lo menos 1 sujeto que recibió Relistor).

**Anormalidades en los resultados hematológicos y bioquímicos clínicos**

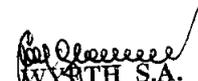
Remitirse a las secciones Trastornos metabólicos y nutricionales y Estudios complementarios de la Tabla 2, para información sobre anomalías en los resultados hematológicos y de bioquímica clínica.

**Eventos adversos que motivaron el retiro de pacientes**

Entre los 286 pacientes tratados con Relistor en los estudios clínicos de fase II y III, 23 (8.0 %) de los pacientes fueron retirados del estudio debido a eventos adversos. Los únicos eventos que condujeron a la discontinuación de más de 1 paciente fueron progresión de tumores malignos (6 pacientes), dolor abdominal (3 pacientes) y vómitos (2 pacientes).

**Decesos**

De los 286 pacientes con enfermedad avanzada tratados con Relistor en los estudios clínicos de fase II y III, 138 fallecieron durante el estudio o el período de

  
MIRTA G. CARNEIRO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

seguimiento. Las causas del deceso, en opinión de los investigadores, fueron la enfermedad principal subyacente o complicaciones relacionadas con las enfermedades concurrentes en todos los casos salvo en uno. Un paciente con cáncer de mama terminal desarrolló diarrea severa y deshidratación después del tratamiento con el medicamento en estudio. En opinión del investigador, este cuadro exacerbó el estado cardiovascular subyacente, que en definitiva derivó en un colapso cardiovascular. Esta muerte fue considerada por el investigador, como relacionada con el tratamiento con Relistor.

### **Eventos adversos serios durante el tratamiento abierto**

Los eventos adversos serios registrados durante el tratamiento abierto no controlado en la prolongación de estudios se detallan a continuación (n; %):

#### **Eventos adversos serios muy frecuentes ( $\geq 10\%$ )**

Neoplasias benignas, malignas y sin especificar - Progresión de tumores malignos (82; 37,6 %).

#### **Eventos adversos serios frecuentes ( $\geq 1\%$ y $\leq 10\%$ )**

Trastornos cardíacos - Insuficiencia cardíaca congestiva agravada (4; 1,8 %)

Trastornos gastrointestinales - Dolor abdominal, sin especificar (3; 1,4 %), náuseas (4; 1,8 %), vómitos, sin especificar (4; 1,8 %)

Trastornos generales y en el sitio de la administración - Dolor torácico (4; 1,8 %), progresión de enfermedad concomitante (6; 2,8 %), insuficiencia multiorgánica (3; 1,4 %), exacerbación del dolor (4; 1,8 %)

Infecciones e Infestaciones - Neumonía, sin especificar (4; 1,8 %)

Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos - Caída (4; 1,8 %)

Trastornos metabólicos y nutricionales - Deshidratación (3; 1,4 %)

Trastornos del sistema nervioso - Coma (6; 2,8 %)

Trastornos psiquiátricos - Delirio (4; 1,8 %)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada (5; 2,3 %), neumonía por aspiración (4; 1,8 %), insuficiencia respiratoria (3; 1,4 %).

#### **Eventos adversos serios infrecuentes ( $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$ )**

Trastornos hemolinfáticos - Coagulación intravascular diseminada (1; 0,5 %), neutropenia (1; 0,5 %).

Trastornos cardíacos - Paro cardíaco (1; 0,5 %), insuficiencia cardíaca congestiva agravada (2; 0,9 %), infarto de miocardio (2; 0,9 %).

Trastornos gastrointestinales - Constipación (2; 0,9 %), diarrea, sin especificar (1; 0,5 %), disfagia (1; 0,5 %), hemorragia de úlcera gástrica (1; 0,5 %), íleo (2; 0,9 %), obstrucción esofágica (1; 0,5 %), pancreatitis, sin especificar (1; 0,5 %).



Trastornos generales y en el sitio de la administración - Astenia (2; 0,9 %), dolor torácico agravado (1; 0,5 %), síndrome de abstinencia (1; 0,5 %), dolor incoercible (1; 0,5 %), edema periférico (2; 0,9 %).

Infecciones e Infestaciones - Absceso cervical (1; 0,5 %), bronquitis viral (1; 0,5 %), celulitis (2; 0,9 %), infección por Clostridium, sin especificar (1; 0,5 %), infección, sin especificar (1; 0,5 %), bacteriemia por Klebsiella (1; 0,5 %), osteomielitis, sin especificar (1; 0,5 %), sepsis por Pseudomonas (1; 0,5 %), infección respiratoria, sin especificar (1; 0,5 %), sepsis, sin especificar (1; 0,5 %), choque septicémico (1; 0,5 %), infección urinaria, sin especificar (1; 0,5 %).

Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos - Fractura del cuello del fémur (1; 0,5 %), fractura de fémur (1; 0,5 %), fractura de pelvis, sin especificar (1; 0,5 %), fractura de cadera (1; 0,5 %), laceración (1; 0,5 %), dehiscencia de la herida (1; 0,5 %).

Estudios complementarios - Aumento de peso (1; 0,5 %).

Trastornos metabólicos y nutricionales - Desnutrición (1; 0,5 %), hiperpotasemia (1; 0,5 %), hipoglucemia, sin especificar (1; 0,5 %), crisis hipoglucémica (1; 0,5 %).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo - Artralgia (1; 0,5 %), dorsalgia (1; 0,5 %), fístula, sin especificar (1; 0,5 %), espasmos musculares (1; 0,5 %), mialgia (1; 0,5 %), fractura patológica (1; 0,5 %).

Neoplasias benignas, malignas y sin especificar - Dolor canceroso (2; 0,9 %).

Trastornos del sistema nervioso - Afasia (1; 0,5 %), accidente cerebrovascular (2; 0,9 %), paraparesia (1; 0,5 %), crisis epilépticas parciales simples (1; 0,5 %).

Trastornos psiquiátricos - Agitación (2; 0,9 %), estado confusional (2; 0,9 %), depresión (1; 0,5 %).

Trastornos renales y urinarios - Hematuria (1; 0,5 %), insuficiencia renal aguda (2; 0,9 %).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos - Ruidos respiratorios disminuidos (1; 0,5 %), disnea (1; 0,5 %), disnea exacerbada (1; 0,5 %), hipoxia (1; 0,5 %), infiltración pulmonar, sin especificar (1; 0,5 %), derrame pleural (1; 0,5 %), embolia pulmonar (1; 0,5 %), edema pulmonar, sin especificar (1; 0,5 %), paro respiratorio (1; 0,5 %), distress respiratorio (1; 0,5 %).

Trastornos vasculares - Colapso circulatorio (1; 0,5 %), rubor (1; 0,5 %), hemorragia, sin especificar (2; 0,9 %), hipotensión, sin especificar (1; 0,5 %).



## **SOBREDOSIS**

### **Experiencia en seres humanos**

En los estudios clínicos con Relistor administrado por vía subcutánea, no se notificaron casos de sobredosis. En un estudio en voluntarios sanos (n = 41), una dosis única de 0,50 mg/kg por vía subcutánea fue bien tolerada. En un estudio en voluntarios sanos, se observó hipotensión ortostática asociada con una dosis de 0,64 mg/kg administrada como bolo IV.

### **Tratamiento de la sobredosis**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con Relistor. Ante la eventualidad de una sobredosis, emplear las medidas habituales de apoyo tales como monitoreo clínico y tratamiento sintomático en función del estado clínico del paciente y comunicarse con alguno de los centros de toxicología del país. Controlar la aparición de signos y síntomas de hipotensión ortostática, e instituir el tratamiento pertinente, si correspondiera.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

## **INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE: PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN**

Las siguientes instrucciones explican cómo administrar la inyección de Relistor. Lea detenidamente estas instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico lo asesorará sobre las técnicas de la autoadministración. No intente administrarse una inyección hasta no estar seguro de haber comprendido cómo hacerlo.

Esta inyección no debe mezclarse con ningún otro medicamento en la misma jeringa.

### **Las instrucciones de uso para el paciente incluyen los siguientes pasos:**

- **Cómo prepararse para la inyección**
- **Cómo preparar la jeringa**
- **Cómo seleccionar y preparar el sitio de inyección**
- **Cómo inyectar el bromuro de metilnaltrexona**
- **Cómo eliminar los materiales**



**Antes de comenzar, lea las *instrucciones de uso para el paciente* y asegúrese de comprenderlas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.**

**Prepare los materiales que necesitará para su inyección. Estos son:**

- **Un frasco ampolla de bromuro de metilnaltrexona**
- **Una jeringa de un ml con una aguja calibre 27 para uso subcutáneo**
- **Dos toallitas impregnadas con alcohol**
- **Una bolita de algodón o gasa**
- **Un apósito adhesivo**

**Notas importantes:**

- **Utilice las agujas y jeringas recetadas por su médico.**
- **No utilice un frasco ampolla de bromuro de metilnaltrexona más de una vez, aunque hubiese quedado medicamento en el frasco ampolla.**
- **Si se ha extraído el bromuro de metilnaltrexona a la jeringa y no puede administrar el medicamento inmediatamente, conserve la jeringa a temperatura ambiente hasta 24 horas. No es necesario mantener la jeringa alejada de la luz durante el período de 24 horas. Arroje en forma segura los frascos ampolla después de utilizarlos.**
- **No vuelva a utilizar las jeringas o agujas.**
- **Para evitar pincharse, no vuelva a tapar las agujas utilizadas.**

### **PASO 1: CÓMO PREPARARSE PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN**

1. **Busque un lugar tranquilo.** Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
2. **Lávese las manos con jabón y agua tibia antes de prepararse para la inyección.**
3. **Asegúrese de que la solución dentro del frasco ampolla sea transparente a color amarillo claro y que no contenga partículas visibles.** Si no es incolora o amarillo claro o contiene partículas visibles, no la utilice. Póngase en contacto con su médico para que lo asesore.

### **PASO 2: CÓMO PREPARAR LA JERINGA**

1. **Quite la tapa protectora del frasco ampolla.**



2. Limpie el tapón de goma del frasco ampolla con una toallita impregnada con alcohol y colóquelo en la superficie de trabajo plana.
3. Recoja la jeringa de su superficie de trabajo. Sujete el cilindro de la jeringa con una mano y retire el capuchón de la aguja sin torcerlo. Deje el capuchón de la aguja en la superficie de trabajo. No toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie. Con cuidado, tire del émbolo de la jeringa hacia atrás hasta que el extremo del émbolo llegue a la línea que representa su dosis.



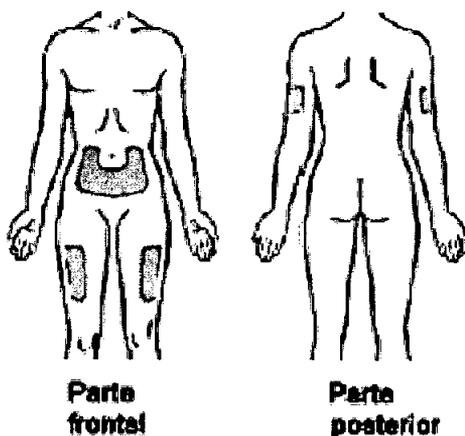
4. Inserte la aguja derecha en el centro del tapón del frasco ampolla de Relistor. No inserte la aguja en ángulo, ya que podría torcerse o romperse. Notará una ligera resistencia cuando la aguja atraviesa el tapón. Compruebe que la punta de la aguja se encuentre en el interior del frasco ampolla.
5. Para expulsar el aire de la jeringa, empuje suavemente el émbolo para inyectar el aire dentro del frasco ampolla de Relistor. **NO EMPUJE EL ÉMBOLO HASTA EL FONDO.** Deje de empujar el émbolo cuando note resistencia. Si empuja el émbolo hasta el fondo, oirá un "clic", lo que significará que se ha activado el mecanismo de seguridad y la aguja desaparecerá dentro de la jeringa. Si fuera así, deseche el producto y empiece de nuevo con otro frasco ampolla y otra jeringa. Con la aguja aún en el frasco ampolla, invierta el frasco ampolla. Mantenga la jeringa al nivel de los ojos y asegúrese de que la punta de la aguja esté siempre dentro del líquido. Tire lentamente del émbolo hacia abajo hasta la marca de dosificación en la jeringa que corresponda a su dosis. Tal vez observe que queda un poco de líquido o burbujas dentro del frasco ampolla una vez que la jeringa se ha llenado apropiadamente, es normal.



6. Con la aguja aún insertada en el frasco ampolla de Relistor invertido y sujetando el frasco ampolla de Relistor y la jeringa, compruebe si hay burbujas de aire en la jeringa. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con un dedo para hacer que las burbujas asciendan a la parte superior de la jeringa invertida. Empuje suavemente el émbolo hasta que salgan todas las burbujas de la jeringa. Si empuja parte de la solución al frasco ampolla, tire lentamente del émbolo para introducir de nuevo la cantidad correcta de solución en la jeringa.
7. Retire la jeringa y la aguja del frasco ampolla de Relistor. Mantenga la aguja unida a la jeringa. No toque la aguja ni permita que entre en contacto con ninguna superficie.

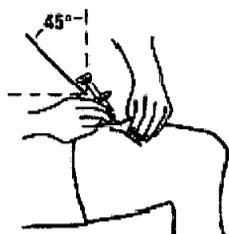
### **PASO 3: CÓMO SELECCIONAR Y PREPARAR EL SITIO DE LA INYECCIÓN**

1. Las tres zonas del cuerpo recomendadas para la inyección de Relistor son: (1) parte superior de las piernas (muslos), (2) abdomen (estómago) y (3) parte superior de los brazos (si no se inyecta usted mismo).



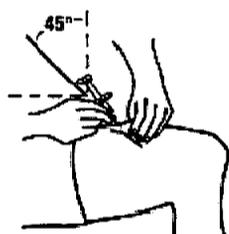
2. Se recomienda cambiar el sitio de aplicación de la inyección cada vez que se administra una inyección. Evite ponerse inyecciones exactamente en el mismo lugar de aplicación anterior. No se inyecte en zonas en las que la piel esté sensible, enrojecida, tenga moretones o durezas. Evite las zonas con cicatrices o estrías.
3. Para preparar la zona de la piel donde se va a inyectar Relistor, limpie el sitio de inyección con una toallita impregnada con alcohol. **No vuelva a tocar esta zona antes de administrarse la inyección.** Deje que el sitio de inyección se seque al aire antes de aplicar la inyección.

#### **PASO 4: CÓMO INYECTAR LA SOLUCIÓN DE RELISTOR UTILIZANDO UNA JERINGA Y AGUJAS NORMALES**



**Usted debe estar sentado o recostado para esta inyección. Una vez aplicada la inyección, no se pare demasiado rápido para evitar marearse.**

1. Sujete la jeringa llena con la aguja apuntando hacia arriba y vuelva a examinar la jeringa para ver si contiene burbujas de aire. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con un dedo hasta que las burbujas suban a la parte superior de la jeringa. Empuje lentamente el émbolo para expulsar las burbujas de aire fuera de la jeringa.
2. Sostenga la jeringa con una mano como si fuera un dardo o un lápiz. Con la otra mano, pellizque suavemente la zona limpia de la piel y sujétela firmemente.
3. Inserte la aguja en la piel en un leve ángulo (45 grados) con un rápido movimiento, como si estuviera "lanzando un dardo".



4. Una vez insertada la aguja, suelte el pellizco de piel y empuje lentamente el émbolo totalmente hacia abajo para inyectar Relistor.
5. Una vez que se haya vaciado la jeringa, extraiga con un movimiento rápido la aguja de la piel, en el mismo ángulo en que la insertó. Si hubiera un poco de sangre en el sitio de la inyección, mantenga presionada una bolita de algodón o gasa sobre el mismo. No frote el sitio donde se aplicó la inyección. Si es necesario, puede colocarse un apósito adhesivo.



### **Paso 5: CÓMO ELIMINAR LOS MATERIALES**

El frasco ampolla es para una sola administración. La jeringa y la aguja **NUNCA** deben utilizarse otra vez. **NUNCA** vuelva a ponerle el capuchón a la aguja. Las agujas y jeringas deben colocarse en un recipiente con tapa resistente a la punción tales como los recipientes para desechar objetos punzantes (por ejemplo, un recipiente rojo de riesgo biológico), un recipiente de plástico rígido (como una botella de detergente) o un recipiente de metal (como una lata de café vacía). Pídale a su médico que le indique cómo desechar correctamente el recipiente. Pueden existir disposiciones provinciales y locales especiales para desechar agujas y jeringas.

**Si tiene alguna duda, consulte con su médico que está familiarizado con Relistor.**

### **PRESENTACIONES**

- Cada estuche contiene 1 frasco ampolla con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona.
- o
- Estuche conteniendo 7 kits: cada kit contiene 1 frasco ampolla con 12 mg de bromuro de metilnaltrexona, 1 jeringa con aguja retráctil y 2 toallitas impregnadas con alcohol.

### **CONSERVACION**

Relistor inyectable debe conservarse a una temperatura entre 20 y 25°C; variaciones permitidas de 15 a 30°C. No congelar. Proteger de la luz.

**Una vez dentro de la jeringa, si la administración inmediata no es posible, mantener a temperatura ambiente y administrar antes de las 24 horas.**

**MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°54.869.

Directora Técnica: Mirta G. Carneiro – Farmacéutica

Elaborado por: DSM Pharmaceuticals, INC (DSM), North Carolina, Estados Unidos.

WYETH S.A.  
MIRTA G. CARNEIRO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

CDS 8.0  
Junio 2010  
CPP Canada  
June 2008



0566

36 (36)

Acondicionado en: Wyeth Lederle S.P.A, Catania, Italia.

**Wyeth**

**Importado por:**

**WYETH S.A.**

Ing. E. Butty 275 - Piso 7º - C1001AFA Bs. As. Tel. (011) 4317-1600.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

WYETH S.A.  
MIRTA G. CARNEIRO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA - APODERADA