

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.
1 ml Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare Lösung, farblos bis hellgelb, im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die eine palliative Behandlung erhalten, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den üblichen Laxantia unzureichend ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nur für Erwachsene.

Relistor sollte zusätzlich gegeben werden, um eine sofortige Darmtätigkeit zu induzieren, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den üblichen Laxantia unzureichend ist.

Die empfohlene Dosis Methylnaltrexoniumbromid beträgt 8 mg (0,4 ml Relistor) (für Patienten mit einem Gewicht von 38 bis 61 kg) oder 12 mg (0,6 ml Relistor) (für Patienten mit einem Gewicht von 62-114 kg).

Das übliche Dosierungsschema ist 1 Einzeldosis jeden 2. Tag. Die Dosen können auch, je nach klinischer Notwendigkeit, in längeren Intervallen gegeben werden.

Die Patienten dürfen nur dann nacheinander 2 Dosen mit einem Abstand von 24 Stunden erhalten, wenn sie auf die Dosis des vorhergehenden Tages nicht ansprechen (keine Darmtätigkeit).

Patienten, deren Gewicht außerhalb der Bereiche liegt, sollten 0,15 mg/kg KG erhalten. Das Injektionsvolumen für diese Patienten sollte wie folgt berechnet werden:

Dosis (ml) = Gewicht des Patienten (kg) x 0,0075

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte die Methylnaltrexoniumbromid-Dosis von 12 mg auf 8 mg (0,4 ml Relistor) für diejenigen, die zwischen 62 und 114 kg wiegen, oder von 0,15 mg/kg auf 0,075 mg/kg für diejenigen, deren Gewicht außerhalb des Bereichs von 62 bis 114 kg liegt, reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2). Für Dialysepatienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor, und Relistor wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor, und Relistor wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Studien vor. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Methylalntrexoniumbromid bis zum Vorliegen weiterer Daten nicht in der pädiatrischen Altersgruppe verwendet werden.

Ältere Patienten

Es wird keine altersabhängige Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2.).

Art der Anwendung

Relistor wird als subkutane Injektion gegeben.

Es wird empfohlen, die Injektionsstellen zu wechseln. Es wird nicht empfohlen, in Bereiche, in denen die Haut schmerzhaft, verletzt, rot oder verhärtet ist, zu injizieren. Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen sollten vermieden werden.

Die drei Körperbereiche, die für die Injektion von Relistor empfohlen werden, sind Oberschenkel, Abdomen (Bauch) und Oberarme.

Relistor kann ohne Rücksicht auf Nahrungsmittel injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Methylalntrexoniumbromid bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem mechanischen gastrointestinalen Verschluss oder akutem chirurgischen Abdomen ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der Zeit nach Zulassungserteilung wurden bei Patienten, die Relistor anwenden, Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Obwohl die Patienten Grunderkrankungen hatten, die mit lokalisierter oder diffuser Verminderung der strukturellen Wandintegrität im Gastrointestinaltrakt in Verbindung stehen können (z. B. Krebs, peptische Ulzerationen, Pseudo-Obstruktionen), kann die Anwendung von Relistor zu diesen Ereignissen beigetragen haben.

Wenden Sie Relistor nur mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Läsionen des Gastrointestinaltrakts an.

Weisen Sie die Patienten an, schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde abdominale Symptome unverzüglich mitzuteilen.

Die Aktivität von Methylalntrexoniumbromid wurde an Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation untersucht. Daher sollte Relistor nicht zur Behandlung von Patienten verwendet werden, deren Obstipation nicht durch die Anwendung von Opioiden bedingt ist.

Beim Auftreten schwerer oder anhaltender Diarrhoe während der Therapie sollten die Patienten angewiesen werden, die Therapie mit Relistor nicht fortzusetzen und ihren Arzt hinzuzuziehen.

Daten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Methylnaltrexoniumbromid zu einem raschen Einsetzen der Darmtätigkeit (durchschnittlich innerhalb von 30 bis 60 Minuten) führen kann.

Die Behandlung mit Methylnaltrexoniumbromid wurde in klinischen Studien nicht länger als 4 Monate untersucht und sollte daher nur für eine begrenzte Zeit eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Relistor sollte nur bei Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, eingesetzt werden. Es wird zusätzlich zur üblichen Behandlung mit Laxantia gegeben.

Relistor wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Methylnaltrexoniumbromid bei Patienten mit Kolostomie, Peritonealkatheter, aktiver Divertikulitis oder Koprostase wurde nicht untersucht. Daher sollte Relistor bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methylnaltrexoniumbromid beeinflusst die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzyme metabolisiert werden, nicht. Methylnaltrexoniumbromid wird minimal über CYP-Isoenzyme metabolisiert. *In-vitro*-Studien zum Metabolismus weisen darauf hin, dass Methylnaltrexoniumbromid die Aktivität von CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 nicht hemmt, während es ein schwacher Hemmer des Metabolismus eines CYP2D6-Modellsubstrats ist. In einer klinischen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie mit gesunden männlichen Probanden beeinflusste eine subkutane Dosis von 0,3 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg den Metabolismus von Dextromethorphan, einem CYP2D6-Substrat, nicht signifikant.

Das Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungspotenzial, bezogen auf organische Kationentransporter („organic cation transporter“, OCT), zwischen Methylnaltrexoniumbromid und einem OCT-Hemmer wurde an 18 gesunden Probanden untersucht. Dazu wurden pharmakokinetische Profile einer Einzeldosis Methylnaltrexoniumbromid vor und nach mehreren 400 mg Dosen von Cimetidin verglichen. Nach Anwendung mehrerer Dosen Cimetidin war die renale Clearance von Methylnaltrexoniumbromid reduziert (von 31 l/h auf 18 l/h). Dies führte jedoch zu einer geringen Reduktion der Gesamt-Clearance (von 107 l/h auf 95 l/h). Als Folge wurde vor und nach mehrfacher Gabe von Cimetidin keine bedeutende Änderung der AUC von Methylnaltrexoniumbromid, zusätzlich zur C_{max} , beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Methylnaltrexoniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Relistor sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methylnaltrexoniumbromid in menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid in die Muttermilch gezeigt. Eine Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Behandlung mit Relistor fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens von Relistor für die Frau getroffen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass Relistor diese Aktivitäten beeinflusst, niedrig, da es ein rein auf die Peripherie beschränkter Opioidantagonist ist.

Schwindel kann auftreten, und dies kann eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten mit dem Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen bei allen Patienten, die in allen Phasen der plazebokontrollierten Studien Methylnaltrexoniumbromid ausgesetzt wurden, waren abdominaler Schmerz, Übelkeit, Durchfall und Flatulenz. Im Allgemeinen waren diese Reaktionen gering- oder mäßiggradig.

Die Nebenwirkungen werden klassifiziert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Abdominaler Schmerz, Übelkeit, Durchfall, Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allgemeine Beschwerden an der Injektionsstelle (z.B. Stechen, Brennen, Schmerz, Rötung, Ödem), Hyperhidrose

Erfahrungen nach Markteinführung

Fälle von gastrointestinaler Perforation wurden bei Patienten berichtet, die Relistor anwenden (siehe Abschnitt 4.4): Häufigkeit nicht bekannt

4.9 Überdosierung

Eine Studie an gesunden Freiwilligen zeigte bei einer Dosis von 0,64 mg/kg, gegeben als intravenöser Bolus, eine orthostatische Hypotonie.

Im Falle einer Überdosierung sollte auf Anzeichen und Symptome einer orthostatischen Hypotonie geachtet und diese einem Arzt berichtet werden. Eine entsprechende Behandlung sollte eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Periphere Opioidrezeptor-Antagonisten
ATC-Code: A06AH01

Wirkungsmechanismus

Methylnaltrexoniumbromid ist ein selektiver Antagonist der Opioidbindung am μ -Rezeptor (μ -Rezeptor). *In vitro*-Studien zeigten, dass Methylnaltrexoniumbromid ein μ -Opioidrezeptor-Antagonist ist (Hemmungskonstante $[K_i] = 28 \text{ nM}$), mit einer 8-fach geringeren Wirkung auf kappa-Opioidrezeptoren ($K_i = 230 \text{ nM}$) und einer stark reduzierten Affinität zu delta-Opioidrezeptoren.

Da es ein quaternäres Amin ist, ist die Fähigkeit von Methylnaltrexoniumbromid, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, eingeschränkt. Dies erlaubt es Methylnaltrexoniumbromid, als peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist in Geweben wie dem Gastrointestinaltrakt seine Wirkung zu entfalten, ohne die Opioid-vermittelten analgetischen Effekte im zentralen Nervensystem zu beeinflussen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Patienten unter palliativer Behandlung wurde in zwei randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studien gezeigt. In diesen Studien war das mediane Alter 68 Jahre (Bereich 21 -100); 51 % waren weiblich. In beiden Studien waren die Patienten unheilbar krank und hatten eine begrenzte Lebenserwartung, wobei bei den meisten die Primärdiagnose „unheilbarer Krebs“ war. Andere Primär Diagnosen schlossen „Endstadium einer COPD/Emphysem“, „kardiovaskuläre Erkrankung/Herzversagen“, „Morbus Alzheimer/Demenz“, „HIV/AIDS“ oder andere „fortgeschrittene Krankheiten“ ein. Vor dem Screening hatten die Patienten eine Opioid-induzierte Obstipation, definiert als entweder <3 -mal Stuhlgang in der vorhergehenden Woche oder keinen Stuhlgang über >2 Tage.

Studie 301 verglich Methylnaltrexoniumbromid als eine einzelne, doppelblinde, subkutane Dosis von 0,15 mg/kg oder 0,3 mg/kg gegen Plazebo. Der doppelblinden Dosis folgte eine 4-wöchige unverblindete Periode, in der Methylnaltrexoniumbromid nach Bedarf, jedoch nicht öfter als 1 Dosis innerhalb einer 24-stündigen Phase, verwendet werden konnte. Während beider Studienabschnitte behielten die Patienten ihre üblichen abführenden Maßnahmen bei. Insgesamt wurden 154 Patienten (0,15 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg, $n = 47$; 0,3 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg, $n = 55$; oder Plazebo, $n = 52$) im doppel-blinden Abschnitt behandelt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach der doppel-blinden Dosis der Studienmedikation. Methylnaltrexoniumbromid-behandelte Patienten hatten eine signifikant höhere Rate der Darmentleerung innerhalb von 4 Stunden nach der doppel-blinden Dosis (62 % für 0,15 mg/kg und 58 % für 0,3 mg/kg) als Plazebo-behandelte Patienten (14 %); $p < 0,0001$ für jede Dosis gegen Plazebo.

Studie 302 verglich doppelblind subkutane Dosen von Methylnaltrexoniumbromid, gegeben jeden 2. Tag über 2 Wochen gegen Placebo. Während der 1. Woche (Tage 1, 3, 5, 7) erhielten die Patienten entweder 0,15 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg oder Placebo. In der 2. Woche konnte die dem Patienten zugewiesene Dosis auf 0,30 mg/kg erhöht werden, wenn der Patient bis zum Tag 8 zwei oder weniger Darmentleerungen ohne Notfallbehandlung hatte. Die dem Patienten zugewiesene Dosis konnte jederzeit auf der Basis der Verträglichkeit reduziert werden. Daten von 133 Patienten (62 Methylnaltrexoniumbromid, 71 Placebo) wurden analysiert. Es gab 2 primäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach der 1. Dosis des Studienarzneimittels oder Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach mindestens 2 der ersten 4 Dosen des Arzneimittels. Patienten, die mit Methylnaltrexoniumbromid behandelt worden waren, hatten innerhalb von

4 Stunden nach der 1. Dosis eine höhere Darmentleerungsrate (48 %) als Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren (16 %); $p < 0,0001$. Patienten, die mit Methylnaltrexoniumbromid behandelt worden waren, hatten auch signifikant höhere Darmentleerungsraten innerhalb von 4 Stunden nach mindestens 2 der ersten 4 Dosen (52 %) als Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren (9 %); $p < 0,0001$. Bei Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt weiche Stühle hatten, wurde die Stuhlkonsistenz nicht bedeutend verbessert.

In beiden Studien gab es keine Anzeichen, die darauf hinwiesen, dass es unterschiedliche Effekte des Alters oder des Geschlechts hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit gäbe. Der Einfluss der Rasse konnte nicht untersucht werden, weil die Studienpopulation vorwiegend kaukasisch war (88 %).

Die Dauerhaftigkeit des Ansprechens wurde in Studie 302 gezeigt, in der die Rate der Darmentleerungen von Dosis 1 bis 7 während der 2-wöchigen, doppelblinden Phase gleich blieb.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid wurden auch in der unverblindeten Behandlungsphase ab Tag 2 bis Woche 4 in Studie 301 gezeigt sowie in zwei unverblindeten Anschlussstudien (301EXT und 302EXT), in denen Methylnaltrexoniumbromid je nach Bedarf über bis zu 4 Monate gegeben wurde (nur 8 Patienten bis zu diesem Zeitpunkt). Insgesamt erhielten in den Studien 301, 301EXT und 302EXT 136, 21 bzw. 82 Patienten mindestens 1 unverblindete Dosis. Relistor wurde alle 3,2 Tage (medianes Dosierungsintervall mit einem Bereich von 1 bis 39 Tagen) angewandt.

Die Rate des Ansprechens (Darmentleerung) wurde bei den Patienten, die die Behandlung fortsetzten, über die gesamte Dauer der Anschlussstudien aufrechterhalten.

In diesen Studien gab es bei Methylnaltrexoniumbromid-behandelten Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Opioiddosis zum Ausgangszeitpunkt und dem Ansprechen (Darmentleerung). Außerdem veränderte sich die mediane tägliche Opioiddosis ab dem Ausgangszeitpunkt weder bei mit Methylnaltrexoniumbromid-behandelten noch bei Placebo-behandelten Patienten bedeutend. Es gab ab dem Ausgangszeitpunkt weder bei den Methylnaltrexoniumbromid-behandelten noch bei den Placebo-behandelten Patienten klinisch bedeutende Änderungen der Schmerz-Indizes („pain scores“).

Effekt auf die kardiale Repolarisation

In einer doppel-blinden, randomisierten EKG-Studie an 207 gesunden Freiwilligen mit einzelnen subkutanen Dosen von Methylnaltrexoniumbromid (0,15, 0,30 und 0,50 mg/kg), die in den Gruppen parallel durchgeführt wurde, wurde im Vergleich zu Placebo und einer Positivkontrolle (oral gegebenes Moxifloxacin, 400 mg) kein Signal einer QT/QTc-Verlängerung oder irgendein Hinweis auf einen anderen Effekt auf sekundäre EKG-Parameter oder die Morphologie der Wellenform entdeckt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Methylnaltrexoniumbromid wird rasch absorbiert, und Spitzenkonzentrationen (C_{max}) werden etwa 0,5 Stunden nach subkutaner Gabe erreicht. Die C_{max} und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) steigen bei einer Erhöhung der Dosis von 0,15 mg/kg auf 0,5 mg/kg dosisproportional an. Die absolute Bioverfügbarkeit einer subkutanen 0,30-mg/kg-Dosis im Vergleich zu einer intravenösen 0,30-mg/kg-Dosis liegt bei 82 %.

Verteilung

Methylnaltrexoniumbromid unterliegt einer geringen Gewebeverteilung. Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) liegt bei etwa 1,1 l/kg. Methylnaltrexoniumbromid wird minimal an menschliche Plasmaproteine gebunden (11,0 % bis 15,3 %), was mittels Equilibrium-Dialyse bestimmt wurde.

Biotransformation

Methylnaltrexoniumbromid wird, ausgehend von der Menge an Methylnaltrexoniumbromid-Metaboliten, die man in Exkrementen wiederfindet, im Menschen mäßig metabolisiert. Die Umwandlung zu Methyl-6-Naltrexol-Isomeren und Methylnaltrexoniumsulfat scheint der primäre Metabolismus-Pfad zu sein. Jedes der Methyl-6-Naltrexol-Isomere hat eine etwas geringere antagonistische Aktivität als die Ausgangsverbindung und mit etwa 8 % der Arzneimittel-bezogenen Stoffe ein geringes Auftreten im Plasma. Methylnaltrexoniumsulfat ist ein inaktiver Metabolit und liegt im Plasma bei etwa 25 % der Arzneimittel-bezogenen Stoffe. N-Demethylierung von Methylnaltrexoniumbromid zur Bildung von Naltrexon ist nicht signifikant und macht 0,06 % der gegebenen Dosis aus.

Elimination

Methylnaltrexoniumbromid wird vorwiegend als unveränderte aktive Substanz ausgeschieden. Etwa die Hälfte der Dosis wird in den Urin ausgeschieden und etwas weniger in die Fäzes. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) der Verfügbarkeit beträgt annähernd 8 Stunden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer geringen bis mäßigen Leberfunktionsstörung auf die systemische Exposition an Methylnaltrexoniumbromid wurde an jeweils 8 Personen mit Child-Pugh-Klasse A und B im Vergleich zu Gesunden untersucht. Die Ergebnisse zeigten keinen bedeutenden Effekt einer Leberfunktionsstörung auf die AUC oder C_{max} von Methylnaltrexoniumbromid. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Methylnaltrexoniumbromid wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Studie mit Freiwilligen mit unterschiedlich stark ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, die jeweils eine Dosis von 0,30 mg/kg Methylnaltrexoniumbromid erhielten, hatten Nierenfunktionsstörungen einen merklichen Einfluss auf die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid. Die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid nahm mit zunehmendem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung ab. Schwere Nierenfunktionsstörungen erniedrigten die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid um das 8- bis 9-Fache, was die Gesamtexposition an Methylnaltrexoniumbromid (AUC) jedoch nur auf das 2-fache erhöhte. C_{max} änderte sich nicht signifikant. An Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

In einer Studie, in der pharmakokinetische Profile von intravenösen Einzel- und Mehrfachdosen von Methylnaltrexoniumbromid mit einer Dosis von 24 mg zwischen gesunden jungen (18 bis 45 Jahre, $n = 10$) und älteren Probanden (65 Jahre und älter, $n = 10$) verglichen wurden, war der beobachtete Einfluss des Alters auf die Methylnaltrexoniumbromid-Exposition gering. Die mittlere Steady State C_{max} und AUC betragen für ältere Probanden 545 ng/ml und 412 ng•h/ml, etwa 8,1 % bzw. 20 % höher als die für jüngere Probanden. Daher wird keine altersabhängige Dosisanpassung empfohlen.

Geschlecht

Es wurden keine bedeutenden geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Gewicht

Eine integrierte Analyse der pharmakokinetischen Daten Gesunder deutete an, dass die Exposition bei einer Dosisadjustierung von Methylnaltrexoniumbromid (mg/kg) mit zunehmendem Körpergewicht ansteigt. Die mittlere Methylnaltrexoniumbromid-Exposition bei 0,15 mg/kg über einen Gewichtsbereich von 38 bis 114 kg betrug 179 (Bereich 139 bis 240) ng•h/ml. Diese Exposition kann für die Dosis von 0,15 mg/kg mit einer Dosisadjustierung auf der Basis von Gewichtsbereichen erreicht werden, wenn man eine Dosis von 8 mg für ein Körpergewicht von 38 bis unter 62 kg und eine Dosis von 12 mg für ein Körpergewicht von 62 bis 114 kg verwendet, was einer mittleren Exposition von 187 (Bereich 148 bis 220) ng•h/ml entspricht. Außerdem zeigte die Analyse, dass auf der Basis der Körpergewichtsverteilung der Patienten, die an den Studien 301 und 302 teilnahmen, eine Dosis von 8 mg bei einem Körpergewicht von 38 bis unter 62 kg und eine Dosis von 12 mg für ein Körpergewicht von 62 bis 114 kg einer mittleren Dosis von 0,16 (Bereich 0,21 bis 0,13) mg/kg bzw. 0,16 (Bereich 0,19 bis 0,11) mg/kg entspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Kardiale Effekte wurden in einigen präklinischen Studien am Hund beobachtet (Verlängerung der Aktionspotenziale in Purkinje-Fasern oder Verlängerung des QTc-Intervalls). Der Mechanismus dieses Effektes ist unbekannt, jedoch scheinen die menschlichen Kalium-Ionenkanäle des Herzens (hERG) nicht involviert zu sein.

Subkutane Injektionen von Relistor mit 150 mg/kg/Tag verringerten die Fruchtbarkeit bei Ratten. Dosen von bis zu 25 mg/kg (das 18-Fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutan gegebenen Dosis von 0,3 mg/kg) beeinflussten die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung nicht.

Es gab bei Ratten oder Kaninchen keinen Anhaltspunkt für eine Teratogenität. Subkutane Injektionen von Relistor mit 150/100 mg/kg/Tag bei Ratten führten zu einem verringerten Gewicht des Wurfes. Dosen von bis zu 25 mg/kg/Tag (das 18-Fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutan gegebenen Dosis von 0,3 mg/kg) hatten keinen Effekt auf die Wehentätigkeit, die Geburt, das Überleben und das Wachstum des Wurfes.

Methylnaltrexoniumbromid wird über die Milch säugender Ratten ausgeschieden.

Studien wurden an jungen Ratten und Hunden durchgeführt. Nach intravenöser Injektion von Methylnaltrexoniumbromid wiesen junge Ratten eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Methylnaltrexonium-bedingter Toxizität auf als erwachsene Ratten. Bei jungen Ratten, denen Methylnaltrexoniumbromid intravenös über 13 Wochen verabreicht wurde, traten Zeichen einer klinischen Schädigung (Vorkommen von Krämpfen und Atemnot) bei Dosierungen (≥ 3 mg/kg/Tag) und Expositionen (das 5,4-Fache der Exposition [AUC] beim erwachsenen Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,15 mg/kg) auf, die niedriger waren als die, die eine ähnliche Toxizität bei erwachsenen Ratten verursachten (20 mg/kg/Tag). Keine schädlichen Wirkungen traten bei jungen Ratten bei 1 mg/kg/Tag oder bei erwachsenen Ratten bei 5 mg/kg/Tag auf (das 1,6- bzw. 7,8-Fache der Exposition [AUC] beim erwachsenen Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,15 mg/kg).

Nach intravenöser Injektion von Methylnaltrexoniumbromid über 13 Wochen war die beobachtete Methylnaltrexonium-bedingte Toxizität bei jungen und erwachsenen Hunden ähnlich. Bei erwachsenen und jungen Hunden, denen Methylnaltrexoniumbromid in einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag gegeben wurde, wurden klinische Symptome beobachtet, die auf eine ZNS-Toxizität und eine Verlängerung des QTc-Intervalls hinweisen. Es traten keine Nebenwirkungen bei jungen oder erwachsenen Hunden bei einer Dosis von 5 mg/kg/Tag auf (das 44-Fache der bei Erwachsenen bei einer Dosis von 0,15 mg/kg gemessenen Exposition [AUC]).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcalciumedetat
Glycinhydrochlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Aufziehen in die Injektionsspritze:

Wegen Lichtempfindlichkeit sollte die Injektionslösung innerhalb von 24 Stunden verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Aufbewahrung des Arzneimittels in der Spritze siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche zum Einmalgebrauch aus klarem Typ-I-Flintglas, grauer Butylgummi-Stopfen und Aluminiumversiegelung mit „Flip-Off“-Schnappdeckel.

Jede Durchstechflasche enthält 0,6 ml Injektionslösung.

Die Ausführungen von Relistor sind:

1 Durchstechflasche mit Injektionslösung

2 Durchstechflaschen mit Injektionslösung

2 sterile 1-ml-Injektionsspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel

4 Alkoholtupfer

7 Durchstechflaschen mit Injektionslösung

7 sterile 1-ml-Injektionsspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel

14 Alkoholtupfer

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 8 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 8 mg Methylnaltrexoniumbromid.

1 ml Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritze (Injektionszubereitung).

Klare Lösung, farblos bis hellgelb, im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die eine palliative Behandlung erhalten, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den üblichen Laxantia unzureichend ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nur für Erwachsene.

Relistor sollte zusätzlich gegeben werden, um eine sofortige Darmtätigkeit zu induzieren, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den üblichen Laxantia unzureichend ist.

Die empfohlene Dosis Methylnaltrexoniumbromid beträgt 8 mg (0,4 ml Relistor) (für Patienten mit einem Gewicht von 38 bis 61 kg) oder 12 mg (0,6 ml Relistor) (für Patienten mit einem Gewicht von 62-114 kg).

Das übliche Dosierungsschema ist 1 Einzeldosis jeden 2. Tag. Die Dosen können auch, je nach klinischer Notwendigkeit, in längeren Intervallen gegeben werden.

Die Patienten dürfen nur dann nacheinander 2 Dosen mit einem Abstand von 24 Stunden erhalten, wenn sie auf die Dosis des vorhergehenden Tages nicht ansprechen (keine Darmtätigkeit).

Patienten mit einem Gewicht unter 38 kg oder über 114 kg sollten Relistor Durchstechflaschen anwenden, da die empfohlene mg/kg-Dosis mit der Fertigspritze nicht exakt verabreicht werden kann.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte für diejenigen, die zwischen 62 und 114 kg wiegen, die Methylnaltrexoniumbromid-Dosis von 12 mg auf 8 mg (0,4 ml Relistor) reduziert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, deren Gewicht außerhalb des Bereichs von 62 bis 114 kg liegt (siehe Abschnitt 5.2), muss die mg/kg-Dosis um 50 % reduziert werden. Diese Patienten sollten Relistor Durchstechflaschen und nicht die Fertigspritze anwenden. Für Dialysepatienten mit terminaler

Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor, und Relistor wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor, und Relistor wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Studien vor. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Methylnaltrexoniumbromid bis zum Vorliegen weiterer Daten nicht in der pädiatrischen Altersgruppe verwendet werden.

Ältere Patienten

Es wird keine altersabhängige Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2.).

Art der Anwendung

Relistor wird als subkutane Injektion gegeben.

Es wird empfohlen, die Injektionsstellen zu wechseln. Es wird nicht empfohlen, in Bereiche, in denen die Haut schmerzhaft, verletzt, rot oder verhärtet ist, zu injizieren. Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen sollten vermieden werden.

Die drei Körperbereiche, die für die Injektion von Relistor empfohlen werden, sind Oberschenkel, Abdomen (Bauch) und Oberarme.

Relistor kann ohne Rücksicht auf Nahrungsmittel injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Methylnaltrexoniumbromid bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem mechanischen gastrointestinalen Verschluss oder akutem chirurgischen Abdomen ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der Zeit nach Zulassungserteilung wurden bei Patienten, die Relistor anwenden, Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Obwohl die Patienten Grunderkrankungen hatten, die mit lokalisierter oder diffuser Verminderung der strukturellen Wandintegrität im Gastrointestinaltrakt in Verbindung stehen können (z. B. Krebs, peptische Ulzerationen, Pseudo-Obstruktionen), kann die Anwendung von Relistor zu diesen Ereignissen beigetragen haben.

Wenden Sie Relistor nur mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Läsionen des Gastrointestinaltrakts an.

Weisen Sie die Patienten an, schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde abdominale Symptome unverzüglich mitzuteilen.

Die Aktivität von Methylnaltrexoniumbromid wurde an Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation untersucht. Daher sollte Relistor nicht zur Behandlung von Patienten verwendet werden, deren Obstipation nicht durch die Anwendung von Opioiden bedingt ist.

Beim Auftreten schwerer oder anhaltender Diarrhoe während der Therapie sollten die Patienten angewiesen werden, die Therapie mit Relistor nicht fortzusetzen und ihren Arzt hinzuzuziehen.

Daten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Methylnaltrexoniumbromid zu einem raschen Einsetzen der Darmtätigkeit (durchschnittlich innerhalb von 30 bis 60 Minuten) führen kann.

Die Behandlung mit Methylnaltrexoniumbromid wurde in klinischen Studien nicht länger als 4 Monate untersucht und sollte daher nur für eine begrenzte Zeit eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Relistor sollte nur bei Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, eingesetzt werden. Es wird zusätzlich zur üblichen Behandlung mit Laxantia gegeben.

Relistor wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Methylnaltrexoniumbromid bei Patienten mit Kolostomie, Peritonealkatheter, aktiver Divertikulitis oder Koprostase wurde nicht untersucht. Daher sollte Relistor bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methylnaltrexoniumbromid beeinflusst die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzyme metabolisiert werden, nicht. Methylnaltrexoniumbromid wird minimal über CYP-Isoenzyme metabolisiert. *In-vitro*-Studien zum Metabolismus weisen darauf hin, dass Methylnaltrexoniumbromid die Aktivität von CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 nicht hemmt, während es ein schwacher Hemmer des Metabolismus eines CYP2D6-Modellsubstrats ist. In einer klinischen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie mit gesunden männlichen Probanden beeinflusste eine subkutane Dosis von 0,3 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg den Metabolismus von Dextromethorphan, einem CYP2D6-Substrat, nicht signifikant.

Das Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungspotenzial, bezogen auf organische Kationentransporter („organic cation transporter“, OCT), zwischen Methylnaltrexoniumbromid und einem OCT-Hemmer wurde an 18 gesunden Probanden untersucht. Dazu wurden pharmakokinetische Profile einer Einzeldosis Methylnaltrexoniumbromid vor und nach mehreren 400 mg Dosen von Cimetidin verglichen. Nach Anwendung mehrerer Dosen Cimetidin war die renale Clearance von Methylnaltrexoniumbromid reduziert (von 31 l/h auf 18 l/h). Dies führte jedoch zu einer geringen Reduktion der Gesamt-Clearance (von 107 l/h auf 95 l/h). Als Folge wurde vor und nach mehrfacher Gabe von Cimetidin keine bedeutende Änderung der AUC von Methylnaltrexoniumbromid, zusätzlich zur C_{max} , beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Methylnaltrexoniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Relistor

sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methylnaltrexoniumbromid in menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid in die Muttermilch gezeigt. Eine Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Behandlung mit Relistor fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens von Relistor für die Frau getroffen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass Relistor diese Aktivitäten beeinflusst, niedrig, da es ein rein auf die Peripherie beschränkter Opioidantagonist ist.

Schwindel kann auftreten, und dies kann eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten mit dem Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen bei allen Patienten, die in allen Phasen der plazebokontrollierten Studien Methylnaltrexoniumbromid ausgesetzt wurden, waren abdominaler Schmerz, Übelkeit, Durchfall und Flatulenz. Im Allgemeinen waren diese Reaktionen gering- oder mäßiggradig.

Die Nebenwirkungen werden klassifiziert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Abdominaler Schmerz, Übelkeit, Durchfall, Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allgemeine Beschwerden an der Injektionsstelle (z.B. Stechen, Brennen, Schmerz, Rötung, Ödem), Hyperhidrose

Erfahrungen nach Markteinführung

Fälle von gastrointestinaler Perforation wurden bei Patienten berichtet, die Relistor anwenden (siehe Abschnitt 4.4): Häufigkeit nicht bekannt

4.9 Überdosierung

Eine Studie an gesunden Freiwilligen zeigte bei einer Dosis von 0,64 mg/kg, gegeben als intravenöser Bolus, eine orthostatische Hypotonie.

Im Falle einer Überdosis sollte auf Anzeichen und Symptome einer orthostatischen Hypotonie geachtet und diese einem Arzt berichtet werden. Eine entsprechende Behandlung sollte eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Periphere Opioidrezeptor-Antagonisten

ATC-Code: A06AH01

Wirkungsmechanismus

Methylnaltrexoniumbromid ist ein selektiver Antagonist der Opioidbindung am μ -Rezeptor (μ -Rezeptor). *In vitro*-Studien zeigten, dass Methylnaltrexoniumbromid ein μ -Opioidrezeptor-Antagonist ist (Hemmungskonstante $[K_i] = 28 \text{ nM}$), mit einer 8-fach geringeren Wirkung auf kappa-Opioidrezeptoren ($K_i = 230 \text{ nM}$) und einer stark reduzierten Affinität zu delta-Opioidrezeptoren.

Da es ein quaternäres Amin ist, ist die Fähigkeit von Methylnaltrexoniumbromid, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, eingeschränkt. Dies erlaubt es Methylnaltrexoniumbromid, als peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist in Geweben wie dem Gastrointestinaltrakt seine Wirkung zu entfalten, ohne die Opioid-vermittelten analgetischen Effekte im zentralen Nervensystem zu beeinflussen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Patienten unter palliativer Behandlung wurde in zwei randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studien gezeigt. In diesen Studien war das mediane Alter 68 Jahre (Bereich 21 -100); 51 % waren weiblich. In beiden Studien waren die Patienten unheilbar krank und hatten eine begrenzte Lebenserwartung, wobei bei den meisten die Primärdiagnose „unheilbarer Krebs“ war. Andere Primärdiagnosen schlossen „Endstadium einer COPD/Emphysem“, „kardiovaskuläre Erkrankung/Herzversagen“, „Morbus Alzheimer/Demenz“, „HIV/AIDS“ oder andere „fortgeschrittene Krankheiten“ ein. Vor dem Screening hatten die Patienten eine Opioid-induzierte Obstipation, definiert als entweder <3-mal Stuhlgang in der vorhergehenden Woche oder keinen Stuhlgang über >2 Tage.

Studie 301 verglich Methylnaltrexoniumbromid als eine einzelne, doppelblinde, subkutane Dosis von 0,15 mg/kg oder 0,3 mg/kg gegen Plazebo. Der doppelblinden Dosis folgte eine 4-wöchige unverblindete Periode, in der Methylnaltrexoniumbromid nach Bedarf, jedoch nicht öfter als 1 Dosis innerhalb einer 24-stündigen Phase, verwendet werden konnte. Während beider Studienabschnitte behielten die Patienten ihre üblichen abführenden Maßnahmen bei. Insgesamt wurden 154 Patienten (0,15 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg, n = 47; 0,3 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg, n = 55; oder Plazebo, n = 52) im doppel-blinden Abschnitt behandelt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach der doppel-blinden Dosis der Studienmedikation. Methylnaltrexoniumbromid-behandelte Patienten hatten eine signifikant höhere Rate der Darmentleerung innerhalb von 4 Stunden nach der doppel-blinden Dosis (62 % für 0,15 mg/kg und 58 % für 0,3 mg/kg) als Plazebo-behandelte Patienten (14 %); $p < 0,0001$ für jede Dosis gegen Plazebo.

Studie 302 verglich doppelblind subkutane Dosen von Methylnaltrexoniumbromid, gegeben jeden 2. Tag über 2 Wochen gegen Placebo. Während der 1. Woche (Tage 1, 3, 5, 7) erhielten die Patienten entweder 0,15 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg oder Placebo. In der 2. Woche konnte die dem Patienten zugewiesene Dosis auf 0,30 mg/kg erhöht werden, wenn der Patient bis zum Tag 8 zwei oder weniger Darmentleerungen ohne Notfallbehandlung hatte. Die dem Patienten zugewiesene Dosis konnte jederzeit auf der Basis der Verträglichkeit reduziert werden. Daten von 133 Patienten (62

Methylnaltrexoniumbromid, 71 Placebo) wurden analysiert. Es gab 2 primäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach der 1. Dosis des Studienarzneimittels oder Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach mindestens 2 der ersten 4 Dosen des Arzneimittels. Patienten, die mit Methylnaltrexoniumbromid behandelt worden waren, hatten innerhalb von 4 Stunden nach der 1. Dosis eine höhere Darmentleerungsrate (48 %) als Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren (16 %); $p < 0,0001$. Patienten, die mit Methylnaltrexoniumbromid behandelt worden waren, hatten auch signifikant höhere Darmentleerungsraten innerhalb von 4 Stunden nach mindestens 2 der ersten 4 Dosen (52 %) als Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren (9 %); $p < 0,0001$. Bei Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt weiche Stühle hatten, wurde die Stuhlkonsistenz nicht bedeutend verbessert.

In beiden Studien gab es keine Anzeichen, die darauf hinwiesen, dass es unterschiedliche Effekte des Alters oder des Geschlechts hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit gäbe. Der Einfluss der Rasse konnte nicht untersucht werden, weil die Studienpopulation vorwiegend kaukasisch war (88 %).

Die Dauerhaftigkeit des Ansprechens wurde in Studie 302 gezeigt, in der die Rate der Darmentleerungen von Dosis 1 bis 7 während der 2-wöchigen, doppelblinden Phase gleich blieb.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid wurden auch in der unverblindeten Behandlungsphase ab Tag 2 bis Woche 4 in Studie 301 gezeigt sowie in zwei unverblindeten Anschlussstudien (301EXT und 302EXT), in denen Methylnaltrexoniumbromid je nach Bedarf über bis zu 4 Monate gegeben wurde (nur 8 Patienten bis zu diesem Zeitpunkt). Insgesamt erhielten in den Studien 301, 301EXT und 302EXT 136, 21 bzw. 82 Patienten mindestens 1 unverblindete Dosis. Relistor wurde alle 3,2 Tage (medianes Dosierungsintervall mit einem Bereich von 1 bis 39 Tagen) angewandt.

Die Rate des Ansprechens (Darmenleerung) wurde bei den Patienten, die die Behandlung fortsetzten, über die gesamte Dauer der Anschlussstudien aufrechterhalten.

In diesen Studien gab es bei Methylnaltrexoniumbromid-behandelten Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Opioiddosis zum Ausgangszeitpunkt und dem Ansprechen (Darmenleerung). Außerdem veränderte sich die mediane tägliche Opioiddosis ab dem Ausgangszeitpunkt weder bei mit Methylnaltrexoniumbromid-behandelten noch bei Placebo-behandelten Patienten bedeutend. Es gab ab dem Ausgangszeitpunkt weder bei den Methylnaltrexoniumbromid-behandelten noch bei den Placebo-behandelten Patienten klinisch bedeutende Änderungen der Schmerz-Indizes („pain scores“).

Effekt auf die kardiale Repolarisation

In einer doppel-blinden, randomisierten EKG-Studie an 207 gesunden Freiwilligen mit einzelnen subkutanen Dosen von Methylnaltrexoniumbromid (0,15, 0,30 und 0,50 mg/kg), die in den Gruppen parallel durchgeführt wurde, wurde im Vergleich zu Placebo und einer Positivkontrolle (oral gegebenes Moxifloxacin, 400 mg) kein Signal einer QT/QTc-Verlängerung oder irgendein Hinweis auf einen anderen Effekt auf sekundäre EKG-Parameter oder die Morphologie der Wellenform entdeckt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Methylnaltrexoniumbromid wird rasch absorbiert, und Spitzenkonzentrationen (C_{max}) werden etwa 0,5 Stunden nach subkutaner Gabe erreicht. Die C_{max} und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) steigen bei einer Erhöhung der Dosis von 0,15 mg/kg auf 0,5 mg/kg dosisproportional an. Die absolute Bioverfügbarkeit einer subkutanen 0,30-mg/kg-Dosis im Vergleich zu einer intravenösen 0,30-mg/kg-Dosis liegt bei 82 %.

Verteilung

Methylnaltrexoniumbromid unterliegt einer geringen Gewebeverteilung. Das Verteilungsvolumen im Steady State“ (V_{ss}) liegt bei etwa 1,1 l/kg. Methylnaltrexoniumbromid wird minimal an menschliche Plasmaproteine gebunden (11,0 % bis 15,3 %), was mittels Equilibrium-Dialyse bestimmt wurde.

Biotransformation

Methylnaltrexoniumbromid wird, ausgehend von der Menge an Methylnaltrexoniumbromid-Metaboliten, die man in Exkrementen wiederfindet, im Menschen mäßig metabolisiert. Die Umwandlung zu Methyl-6-Naltrexol-Isomeren und Methylnaltrexoniumsulfat scheint der primäre Metabolismus-Pfad zu sein. Jedes der Methyl-6-Naltrexol-Isomere hat eine etwas geringere antagonistische Aktivität als die Ausgangsverbindung und mit etwa 8 % der Arzneimittel-bezogenen Stoffe ein geringes Auftreten im Plasma. Methylnaltrexoniumsulfat ist ein inaktiver Metabolit und liegt im Plasma bei etwa 25 % der Arzneimittel-bezogenen Stoffe. N-Demethylierung von Methylnaltrexoniumbromid zur Bildung von Naltrexon ist nicht signifikant und macht 0,06 % der gegeben Dosis aus.

Elimination

Methylnaltrexoniumbromid wird vorwiegend als unveränderte aktive Substanz ausgeschieden. Etwa die Hälfte der Dosis wird in den Urin ausgeschieden und etwas weniger in die Fäzes. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) der Verfügbarkeit beträgt annähernd 8 Stunden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer geringen bis mäßigen Leberfunktionsstörung auf die systemische Exposition an Methylnaltrexoniumbromid wurde an jeweils 8 Personen mit Child-Pugh-Klasse A und B im Vergleich zu Gesunden untersucht. Die Ergebnisse zeigten keinen bedeutenden Effekt einer Leberfunktionsstörung auf die AUC oder C_{max} von Methylnaltrexoniumbromid. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Methylnaltrexoniumbromid wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Studie mit Freiwilligen mit unterschiedlich stark ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, die jeweils eine Dosis von 0,30 mg/kg Methylnaltrexoniumbromid erhielten, hatten Nierenfunktionsstörungen einen merklichen Einfluss auf die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid. Die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid nahm mit zunehmendem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung ab. Schwere Nierenfunktionsstörungen erniedrigten die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid um das 8- bis 9-Fache, was die Gesamtexposition an Methylnaltrexoniumbromid (AUC) jedoch nur auf das 2-fache erhöhte. C_{max} änderte sich nicht signifikant. An Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

In einer Studie, in der pharmakokinetische Profile von intravenösen Einzel- und Mehrfachdosen von Methylnaltrexoniumbromid mit einer Dosis von 24 mg zwischen gesunden jungen (18 bis 45 Jahre, $n = 10$) und älteren Probanden (65 Jahre und älter, $n = 10$) verglichen wurden, war der beobachtete Einfluss des Alters auf die Methylnaltrexoniumbromid-Exposition gering. Die mittlere Steady State C_{max} und AUC betragen für ältere Probanden 545 ng/ml und 412 ng•h/ml, etwa 8,1 % bzw. 20 % höher als die für jüngere Probanden. Daher wird keine altersabhängige Dosisanpassung empfohlen.

Geschlecht

Es wurden keine bedeutenden geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Gewicht

Eine integrierte Analyse der pharmakokinetischen Daten Gesunder deutete an, dass die Exposition bei einer Dosisadjustierung von Methylalntrexoniumbromid (mg/kg) mit zunehmendem Körpergewicht ansteigt. Die mittlere Methylalntrexoniumbromid-Exposition bei 0,15 mg/kg über einen Gewichtsbereich von 38 bis 114 kg betrug 179 (Bereich 139 bis 240) ng•h/ml. Diese Exposition kann für die Dosis von 0,15 mg/kg mit einer Dosisadjustierung auf der Basis von Gewichtsbereichen erreicht werden, wenn man eine Dosis von 8 mg für ein Körpergewicht von 38 bis unter 62 kg und eine Dosis von 12 mg für ein Körpergewicht von 62 bis 114 kg verwendet, was einer mittleren Exposition von 187 (Bereich 148 bis 220) ng•h/ml entspricht. Außerdem zeigte die Analyse, dass auf der Basis der Körpergewichtsverteilung der Patienten, die an den Studien 301 und 302 teilnahmen, eine Dosis von 8 mg bei einem Körpergewicht von 38 bis unter 62 kg und eine Dosis von 12 mg für ein Körpergewicht von 62 bis 114 kg einer mittleren Dosis von 0,16 (Bereich 0,21 bis 0,13) mg/kg bzw. 0,16 (Bereich 0,19 bis 0,11) mg/kg entspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Kardiale Effekte wurden in einigen präklinischen Studien am Hund beobachtet (Verlängerung der Aktionspotenziale in Purkinje-Fasern oder Verlängerung des QTc-Intervalls). Der Mechanismus dieses Effektes ist unbekannt, jedoch scheinen die menschlichen Kalium-Ionenkanäle des Herzens (hERG) nicht involviert zu sein.

Subkutane Injektionen von Relistor mit 150 mg/kg/Tag verringerten die Fruchtbarkeit bei Ratten. Dosen von bis zu 25 mg/kg (das 18-Fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutan gegebenen Dosis von 0,3 mg/kg) beeinflussten die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung nicht.

Es gab bei Ratten oder Kaninchen keinen Anhaltspunkt für eine Teratogenität. Subkutane Injektionen von Relistor mit 150/100 mg/kg/Tag bei Ratten führten zu einem verringerten Gewicht des Wurfes. Dosen von bis zu 25 mg/kg/Tag (das 18-Fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutan gegebenen Dosis von 0,3 mg/kg) hatten keinen Effekt auf die Wehentätigkeit, die Geburt, das Überleben und das Wachstum des Wurfes.

Methylalntrexoniumbromid wird über die Milch säugender Ratten ausgeschieden.

Studien wurden an jungen Ratten und Hunden durchgeführt. Nach intravenöser Injektion von Methylalntrexoniumbromid wiesen junge Ratten eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Methylalntrexonium-bedingter Toxizität auf als erwachsene Ratten. Bei jungen Ratten, denen Methylalntrexoniumbromid intravenös über 13 Wochen verabreicht wurde, traten Zeichen einer klinischen Schädigung (Vorkommen von Krämpfen und Atemnot) bei Dosierungen (≥ 3 mg/kg/Tag) und Expositionen (das 5,4-Fache der Exposition [AUC] beim erwachsenen Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,15 mg/kg) auf, die niedriger waren als die, die eine ähnliche Toxizität bei erwachsenen Ratten verursachten (20 mg/kg/Tag). Keine schädlichen Wirkungen traten bei jungen Ratten bei 1 mg/kg/Tag oder bei erwachsenen Ratten bei 5 mg/kg/Tag auf (das 1,6- bzw. 7,8-Fache der Exposition [AUC] beim erwachsenen Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,15 mg/kg).

Nach intravenöser Injektion von Methylalntrexoniumbromid über 13 Wochen war die beobachtete Methylalntrexonium-bedingte Toxizität bei jungen und erwachsenen Hunden ähnlich. Bei erwachsenen und jungen Hunden, denen Methylalntrexoniumbromid in einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag gegeben wurde, wurden klinische Symptome beobachtet, die auf eine ZNS-Toxizität und eine Verlängerung des QTc-Intervalls hinweisen. Es traten keine Nebenwirkungen bei jungen

oder erwachsenen Hunden bei einer Dosis von 5 mg/kg/Tag auf (das 44-Fache der bei Erwachsenen bei einer Dosis von 0,15 mg/kg gemessenen Exposition [AUC]).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcalciumedetat
Glycinhydrochlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Fertigspritze enthält 0,4 ml Injektionslösung.

Fertigspritze aus klarem Typ I-Glas mit Edelstahl-Injektionsnadel, Kunststoffkolben und starrer Polypropylen-Injektionsnadelabdeckung

Packungsgrößen mit 4, 7, 8 und 10 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255

Fax: +44 1252 842277

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.

1 ml Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritze (Injektionszubereitung).

Klare Lösung, farblos bis hellgelb, im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die eine palliative Behandlung erhalten, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den üblichen Laxantia unzureichend ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nur für Erwachsene.

Relistor sollte zusätzlich gegeben werden, um eine sofortige Darmtätigkeit zu induzieren, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den üblichen Laxantia unzureichend ist.

Die empfohlene Dosis Methylnaltrexoniumbromid beträgt 8 mg (0,4 ml Relistor) (für Patienten mit einem Gewicht von 38 bis 61 kg) oder 12 mg (0,6 ml Relistor) (für Patienten mit einem Gewicht von 62-114 kg).

Das übliche Dosierungsschema ist 1 Einzeldosis jeden 2. Tag. Die Dosen können auch, je nach klinischer Notwendigkeit, in längeren Intervallen gegeben werden.

Die Patienten dürfen nur dann nacheinander 2 Dosen mit einem Abstand von 24 Stunden erhalten, wenn sie auf die Dosis des vorhergehenden Tages nicht ansprechen (keine Darmtätigkeit).

Patienten mit einem Gewicht unter 38 kg oder über 114 kg sollten Relistor Durchstechflaschen anwenden, da die empfohlene mg/kg-Dosis mit der Fertigspritze nicht exakt verabreicht werden kann.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte für diejenigen, die zwischen 62 und 114 kg wiegen, die Methylnaltrexoniumbromid-Dosis von 12 mg auf 8 mg (0,4 ml Relistor) reduziert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, deren Gewicht außerhalb des Bereichs von 62 bis 114 kg liegt (siehe Abschnitt 5.2), muss die mg/kg-Dosis um 50 % reduziert werden. Diese Patienten sollten Relistor Durchstechflaschen und nicht die Fertigspritze anwenden. Für Dialysepatienten mit terminaler

Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor, und Relistor wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor, und Relistor wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Studien vor. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Methylnaltrexoniumbromid bis zum Vorliegen weiterer Daten nicht in der pädiatrischen Altersgruppe verwendet werden.

Ältere Patienten

Es wird keine altersabhängige Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2.).

Art der Anwendung

Relistor wird als subkutane Injektion gegeben.

Es wird empfohlen, die Injektionsstellen zu wechseln. Es wird nicht empfohlen, in Bereiche, in denen die Haut schmerzhaft, verletzt, rot oder verhärtet ist, zu injizieren. Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen sollten vermieden werden.

Die drei Körperbereiche, die für die Injektion von Relistor empfohlen werden, sind Oberschenkel, Abdomen (Bauch) und Oberarme.

Relistor kann ohne Rücksicht auf Nahrungsmittel injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Methylnaltrexoniumbromid bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem mechanischen gastrointestinalen Verschluss oder akutem chirurgischen Abdomen ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der Zeit nach Zulassungserteilung wurden bei Patienten, die Relistor anwenden, Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Obwohl die Patienten Grunderkrankungen hatten, die mit lokalisierter oder diffuser Verminderung der strukturellen Wandintegrität im Gastrointestinaltrakt in Verbindung stehen können (z. B. Krebs, peptische Ulzerationen, Pseudo-Obstruktionen), kann die Anwendung von Relistor zu diesen Ereignissen beigetragen haben.

Wenden Sie Relistor nur mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Läsionen des Gastrointestinaltrakts an.

Weisen Sie die Patienten an, schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde abdominale Symptome unverzüglich mitzuteilen.

Die Aktivität von Methylnaltrexoniumbromid wurde an Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation untersucht. Daher sollte Relistor nicht zur Behandlung von Patienten verwendet werden, deren Obstipation nicht durch die Anwendung von Opioiden bedingt ist.

Beim Auftreten schwerer oder anhaltender Diarrhoe während der Therapie sollten die Patienten angewiesen werden, die Therapie mit Relistor nicht fortzusetzen und ihren Arzt hinzuzuziehen.

Daten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Methylnaltrexoniumbromid zu einem raschen Einsetzen der Darmtätigkeit (durchschnittlich innerhalb von 30 bis 60 Minuten) führen kann.

Die Behandlung mit Methylnaltrexoniumbromid wurde in klinischen Studien nicht länger als 4 Monate untersucht und sollte daher nur für eine begrenzte Zeit eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Relistor sollte nur bei Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, eingesetzt werden. Es wird zusätzlich zur üblichen Behandlung mit Laxantia gegeben.

Relistor wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Methylnaltrexoniumbromid bei Patienten mit Kolostomie, Peritonealkatheter, aktiver Divertikulitis oder Koprostase wurde nicht untersucht. Daher sollte Relistor bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methylnaltrexoniumbromid beeinflusst die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzyme metabolisiert werden, nicht. Methylnaltrexoniumbromid wird minimal über CYP-Isoenzyme metabolisiert. *In-vitro*-Studien zum Metabolismus weisen darauf hin, dass Methylnaltrexoniumbromid die Aktivität von CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 nicht hemmt, während es ein schwacher Hemmer des Metabolismus eines CYP2D6-Modellsubstrats ist. In einer klinischen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie mit gesunden männlichen Probanden beeinflusste eine subkutane Dosis von 0,3 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg den Metabolismus von Dextromethorphan, einem CYP2D6-Substrat, nicht signifikant.

Das Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungspotenzial, bezogen auf organische Kationentransporter („organic cation transporter“, OCT), zwischen Methylnaltrexoniumbromid und einem OCT-Hemmer wurde an 18 gesunden Probanden untersucht. Dazu wurden pharmakokinetische Profile einer Einzeldosis Methylnaltrexoniumbromid vor und nach mehreren 400 mg Dosen von Cimetidin verglichen. Nach Anwendung mehrerer Dosen Cimetidin war die renale Clearance von Methylnaltrexoniumbromid reduziert (von 31 l/h auf 18 l/h). Dies führte jedoch zu einer geringen Reduktion der Gesamt-Clearance (von 107 l/h auf 95 l/h). Als Folge wurde vor und nach mehrfacher Gabe von Cimetidin keine bedeutende Änderung der AUC von Methylnaltrexoniumbromid, zusätzlich zur C_{max} , beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Methylnaltrexoniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Relistor sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methylnaltrexoniumbromid in menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid in die Muttermilch gezeigt. Eine Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Behandlung mit Relistor fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens von Relistor für die Frau getroffen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass Relistor diese Aktivitäten beeinflusst, niedrig, da es ein rein auf die Peripherie beschränkter Opioidantagonist ist.

Schwindel kann auftreten, und dies kann eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten mit dem Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen bei allen Patienten, die in allen Phasen der plazebokontrollierten Studien Methylnaltrexoniumbromid ausgesetzt wurden, waren abdominaler Schmerz, Übelkeit, Durchfall und Flatulenz. Im Allgemeinen waren diese Reaktionen gering- oder mäßiggradig.

Die Nebenwirkungen werden klassifiziert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Abdominaler Schmerz, Übelkeit, Durchfall, Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allgemeine Beschwerden an der Injektionsstelle (z.B. Stechen, Brennen, Schmerz, Rötung, Ödem), Hyperhidrose

Erfahrungen nach Markteinführung

Fälle von gastrointestinaler Perforation wurden bei Patienten berichtet, die Relistor anwenden (siehe Abschnitt 4.4): Häufigkeit nicht bekannt

4.9 Überdosierung

Eine Studie an gesunden Freiwilligen zeigte bei einer Dosis von 0,64 mg/kg, gegeben als intravenöser Bolus, eine orthostatische Hypotonie.

Im Falle einer Überdosierung sollte auf Anzeichen und Symptome einer orthostatischen Hypotonie geachtet und diese einem Arzt berichtet werden. Eine entsprechende Behandlung sollte eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Periphere Opioidrezeptor-Antagonisten

ATC-Code: A06AH01

Wirkungsmechanismus

Methylnaltrexoniumbromid ist ein selektiver Antagonist der Opioidbindung am μ -Rezeptor (μ -Rezeptor). *In vitro*-Studien zeigten, dass Methylnaltrexoniumbromid ein μ -Opioidrezeptor-Antagonist ist (Hemmungskonstante $[K_i] = 28 \text{ nM}$), mit einer 8-fach geringeren Wirkung auf kappa-Opioidrezeptoren ($K_i = 230 \text{ nM}$) und einer stark reduzierten Affinität zu delta-Opioidrezeptoren.

Da es ein quaternäres Amin ist, ist die Fähigkeit von Methylnaltrexoniumbromid, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, eingeschränkt. Dies erlaubt es Methylnaltrexoniumbromid, als peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist in Geweben wie dem Gastrointestinaltrakt seine Wirkung zu entfalten, ohne die Opioid-vermittelten analgetischen Effekte im zentralen Nervensystem zu beeinflussen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Patienten unter palliativer Behandlung wurde in zwei randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studien gezeigt. In diesen Studien war das mediane Alter 68 Jahre (Bereich 21 -100); 51 % waren weiblich. In beiden Studien waren die Patienten unheilbar krank und hatten eine begrenzte Lebenserwartung, wobei bei den meisten die Primärdiagnose „unheilbarer Krebs“ war. Andere Primärdiagnosen schlossen „Endstadium einer COPD/Emphysem“, „kardiovaskuläre Erkrankung/Herzversagen“, „Morbus Alzheimer/Demenz“, „HIV/AIDS“ oder andere „fortgeschrittene Krankheiten“ ein. Vor dem Screening hatten die Patienten eine Opioid-induzierte Obstipation, definiert als entweder <3 -mal Stuhlgang in der vorhergehenden Woche oder keinen Stuhlgang über >2 Tage.

Studie 301 verglich Methylnaltrexoniumbromid als eine einzelne, doppelblinde, subkutane Dosis von 0,15 mg/kg oder 0,3 mg/kg gegen Placebo. Der doppelblinden Dosis folgte eine 4-wöchige unverblindete Periode, in der Methylnaltrexoniumbromid nach Bedarf, jedoch nicht öfter als 1 Dosis innerhalb einer 24-stündigen Phase, verwendet werden konnte. Während beider Studienabschnitte behielten die Patienten ihre üblichen abführenden Maßnahmen bei. Insgesamt wurden 154 Patienten (0,15 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg, $n = 47$; 0,3 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg, $n = 55$; oder Placebo, $n = 52$) im doppel-blinden Abschnitt behandelt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach der doppel-blinden Dosis der Studienmedikation. Methylnaltrexoniumbromid-behandelte Patienten hatten eine signifikant höhere Rate der Darmentleerung innerhalb von 4 Stunden nach der doppel-blinden Dosis (62 % für 0,15 mg/kg und 58 % für 0,3 mg/kg) als Placebo-behandelte Patienten (14 %); $p < 0,0001$ für jede Dosis gegen Placebo.

Studie 302 verglich doppelblind subkutane Dosen von Methylnaltrexoniumbromid, gegeben jeden 2. Tag über 2 Wochen gegen Placebo. Während der 1. Woche (Tage 1, 3, 5, 7) erhielten die Patienten entweder 0,15 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg oder Placebo. In der 2. Woche konnte die dem Patienten zugewiesene Dosis auf 0,30 mg/kg erhöht werden, wenn der Patient bis zum Tag 8 zwei oder weniger Darmentleerungen ohne Notfallbehandlung hatte. Die dem Patienten zugewiesene Dosis konnte jederzeit auf der Basis der Verträglichkeit reduziert werden. Daten von 133 Patienten (62 Methylnaltrexoniumbromid, 71 Placebo) wurden analysiert. Es gab 2 primäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach der 1. Dosis des Studienarzneimittels oder Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallbehandlung innerhalb von 4 Stunden nach mindestens 2 der ersten 4 Dosen des Arzneimittels.

Patienten, die mit Methylnaltrexoniumbromid behandelt worden waren, hatten innerhalb von 4 Stunden nach der 1. Dosis eine höhere Darmentleerungsrate (48 %) als Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren (16 %); $p < 0,0001$. Patienten, die mit Methylnaltrexoniumbromid behandelt worden waren, hatten auch signifikant höhere Darmentleerungsraten innerhalb von 4 Stunden nach mindestens 2 der ersten 4 Dosen (52 %) als Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren (9 %); $p < 0,0001$. Bei Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt weiche Stühle hatten, wurde die Stuhlkonsistenz nicht bedeutend verbessert.

In beiden Studien gab es keine Anzeichen, die darauf hinwiesen, dass es unterschiedliche Effekte des Alters oder des Geschlechts hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit gäbe. Der Einfluss der Rasse konnte nicht untersucht werden, weil die Studienpopulation vorwiegend kaukasisch war (88 %).

Die Dauerhaftigkeit des Ansprechens wurde in Studie 302 gezeigt, in der die Rate der Darmentleerungen von Dosis 1 bis 7 während der 2-wöchigen, doppelblinden Phase gleich blieb.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid wurden auch in der unverblindeten Behandlungsphase ab Tag 2 bis Woche 4 in Studie 301 gezeigt sowie in zwei unverblindeten Anschlussstudien (301EXT und 302EXT), in denen Methylnaltrexoniumbromid je nach Bedarf über bis zu 4 Monate gegeben wurde (nur 8 Patienten bis zu diesem Zeitpunkt). Insgesamt erhielten in den Studien 301, 301EXT und 302EXT 136, 21 bzw. 82 Patienten mindestens 1 unverblindete Dosis. Relistor wurde alle 3,2 Tage (medianes Dosierungsintervall mit einem Bereich von 1 bis 39 Tagen) angewandt.

Die Rate des Ansprechens (Darmentleerung) wurde bei den Patienten, die die Behandlung fortsetzten, über die gesamte Dauer der Anschlussstudien aufrechterhalten.

In diesen Studien gab es bei Methylnaltrexoniumbromid-behandelten Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Opioiddosis zum Ausgangszeitpunkt und dem Ansprechen (Darmentleerung). Außerdem veränderte sich die mediane tägliche Opioiddosis ab dem Ausgangszeitpunkt weder bei mit Methylnaltrexoniumbromid-behandelten noch bei Placebo-behandelten Patienten bedeutend. Es gab ab dem Ausgangszeitpunkt weder bei den Methylnaltrexoniumbromid-behandelten noch bei den Placebo-behandelten Patienten klinisch bedeutende Änderungen der Schmerz-Indizes („pain scores“).

Effekt auf die kardiale Repolarisation

In einer doppel-blinden, randomisierten EKG-Studie an 207 gesunden Freiwilligen mit einzelnen subkutanen Dosen von Methylnaltrexoniumbromid (0,15, 0,30 und 0,50 mg/kg), die in den Gruppen parallel durchgeführt wurde, wurde im Vergleich zu Placebo und einer Positivkontrolle (oral gegebenes Moxifloxacin, 400 mg) kein Signal einer QT/QTc-Verlängerung oder irgendein Hinweis auf einen anderen Effekt auf sekundäre EKG-Parameter oder die Morphologie der Wellenform entdeckt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Methylnaltrexoniumbromid wird rasch absorbiert, und Spitzenkonzentrationen (C_{max}) werden etwa 0,5 Stunden nach subkutaner Gabe erreicht. Die C_{max} und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) steigen bei einer Erhöhung der Dosis von 0,15 mg/kg auf 0,5 mg/kg dosisproportional an. Die absolute Bioverfügbarkeit einer subkutanen 0,30-mg/kg-Dosis im Vergleich zu einer intravenösen 0,30-mg/kg-Dosis liegt bei 82 %.

Verteilung

Methylnaltrexoniumbromid unterliegt einer geringen Gewebeverteilung. Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) liegt bei etwa 1,1 l/kg. Methylnaltrexoniumbromid wird minimal an menschliche Plasmaproteine gebunden (11,0 % bis 15,3 %), was mittels Equilibrium-Dialyse bestimmt wurde.

Biotransformation

Methylnaltrexoniumbromid wird, ausgehend von der Menge an Methylnaltrexoniumbromid-Metaboliten, die man in Exkrementen wiederfindet, im Menschen mäßig metabolisiert. Die Umwandlung zu Methyl-6-Naltrexol-Isomeren und Methylnaltrexoniumsulfat scheint der primäre Metabolismus-Pfad zu sein. Jedes der Methyl-6-Naltrexol-Isomere hat eine etwas geringere antagonistische Aktivität als die Ausgangsverbindung und mit etwa 8 % der Arzneimittel-bezogenen Stoffe ein geringes Auftreten im Plasma. Methylnaltrexoniumsulfat ist ein inaktiver Metabolit und liegt im Plasma bei etwa 25 % der Arzneimittel-bezogenen Stoffe. N-Demethylierung von Methylnaltrexoniumbromid zur Bildung von Naltrexon ist nicht signifikant und macht 0,06 % der gegebenen Dosis aus.

Elimination

Methylnaltrexoniumbromid wird vorwiegend als unveränderte aktive Substanz ausgeschieden. Etwa die Hälfte der Dosis wird in den Urin ausgeschieden und etwas weniger in die Fäzes. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) der Verfügbarkeit beträgt annähernd 8 Stunden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer geringen bis mäßigen Leberfunktionsstörung auf die systemische Exposition an Methylnaltrexoniumbromid wurde an jeweils 8 Personen mit Child-Pugh-Klasse A und B im Vergleich zu Gesunden untersucht. Die Ergebnisse zeigten keinen bedeutenden Effekt einer Leberfunktionsstörung auf die AUC oder C_{max} von Methylnaltrexoniumbromid. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Methylnaltrexoniumbromid wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Studie mit Freiwilligen mit unterschiedlich stark ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, die jeweils eine Dosis von 0,30 mg/kg Methylnaltrexoniumbromid erhielten, hatten Nierenfunktionsstörungen einen merklichen Einfluss auf die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid. Die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid nahm mit zunehmendem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung ab. Schwere Nierenfunktionsstörungen erniedrigten die renale Ausscheidung von Methylnaltrexoniumbromid um das 8- bis 9-Fache, was die Gesamtexposition an Methylnaltrexoniumbromid (AUC) jedoch nur auf das 2-fache erhöhte. C_{max} änderte sich nicht signifikant. An Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

In einer Studie, in der pharmakokinetische Profile von intravenösen Einzel- und Mehrfachdosen von Methylnaltrexoniumbromid mit einer Dosis von 24 mg zwischen gesunden jungen (18 bis 45 Jahre, $n = 10$) und älteren Probanden (65 Jahre und älter, $n = 10$) verglichen wurden, war der beobachtete Einfluss des Alters auf die Methylnaltrexoniumbromid-Exposition gering. Die mittlere Steady State C_{max} und AUC betragen für ältere Probanden 545 ng/ml und 412 ng•h/ml, etwa 8,1 % bzw. 20 % höher als die für jüngere Probanden. Daher wird keine altersabhängige Dosisanpassung empfohlen.

Geschlecht

Es wurden keine bedeutenden geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Gewicht

Eine integrierte Analyse der pharmakokinetischen Daten Gesunder deutete an, dass die Exposition bei einer Dosisadjustierung von Methylnaltrexoniumbromid (mg/kg) mit zunehmendem Körpergewicht ansteigt. Die mittlere Methylnaltrexoniumbromid-Exposition bei 0,15 mg/kg über einen Gewichtsbereich von 38 bis 114 kg betrug 179 (Bereich 139 bis 240) ng•h/ml. Diese Exposition kann für die Dosis von 0,15 mg/kg mit einer Dosisadjustierung auf der Basis von Gewichtsbereichen erreicht werden, wenn man eine Dosis von 8 mg für ein Körpergewicht von 38 bis unter 62 kg und eine Dosis von 12 mg für ein Körpergewicht von 62 bis 114 kg verwendet, was einer mittleren Exposition von 187 (Bereich 148 bis 220) ng•h/ml entspricht. Außerdem zeigte die Analyse, dass auf der Basis der Körpergewichtsverteilung der Patienten, die an den Studien 301 und 302 teilnahmen, eine Dosis von 8 mg bei einem Körpergewicht von 38 bis unter 62 kg und eine Dosis von 12 mg für ein Körpergewicht von 62 bis 114 kg einer mittleren Dosis von 0,16 (Bereich 0,21 bis 0,13) mg/kg bzw. 0,16 (Bereich 0,19 bis 0,11) mg/kg entspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Kardiale Effekte wurden in einigen präklinischen Studien am Hund beobachtet (Verlängerung der Aktionspotenziale in Purkinje-Fasern oder Verlängerung des QTc-Intervalls). Der Mechanismus dieses Effektes ist unbekannt, jedoch scheinen die menschlichen Kalium-Ionenkanäle des Herzens (hERG) nicht involviert zu sein.

Subkutane Injektionen von Relistor mit 150 mg/kg/Tag verringerten die Fruchtbarkeit bei Ratten. Dosen von bis zu 25 mg/kg (das 18-Fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutan gegebenen Dosis von 0,3 mg/kg) beeinflussten die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung nicht.

Es gab bei Ratten oder Kaninchen keinen Anhaltspunkt für eine Teratogenität. Subkutane Injektionen von Relistor mit 150/100 mg/kg/Tag bei Ratten führten zu einem verringerten Gewicht des Wurfes. Dosen von bis zu 25 mg/kg/Tag (das 18-Fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutan gegebenen Dosis von 0,3 mg/kg) hatten keinen Effekt auf die Wehentätigkeit, die Geburt, das Überleben und das Wachstum des Wurfes.

Methylnaltrexoniumbromid wird über die Milch säugender Ratten ausgeschieden.

Studien wurden an jungen Ratten und Hunden durchgeführt. Nach intravenöser Injektion von Methylnaltrexoniumbromid wiesen junge Ratten eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Methylnaltrexonium-bedingter Toxizität auf als erwachsene Ratten. Bei jungen Ratten, denen Methylnaltrexoniumbromid intravenös über 13 Wochen verabreicht wurde, traten Zeichen einer klinischen Schädigung (Vorkommen von Krämpfen und Atemnot) bei Dosierungen (≥ 3 mg/kg/Tag) und Expositionen (das 5,4-Fache der Exposition [AUC] beim erwachsenen Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,15 mg/kg) auf, die niedriger waren als die, die eine ähnliche Toxizität bei erwachsenen Ratten verursachten (20 mg/kg/Tag). Keine schädlichen Wirkungen traten bei jungen Ratten bei 1 mg/kg/Tag oder bei erwachsenen Ratten bei 5 mg/kg/Tag auf (das 1,6- bzw. 7,8-Fache der Exposition [AUC] beim erwachsenen Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,15 mg/kg).

Nach intravenöser Injektion von Methylnaltrexoniumbromid über 13 Wochen war die beobachtete Methylnaltrexonium-bedingte Toxizität bei jungen und erwachsenen Hunden ähnlich. Bei erwachsenen und jungen Hunden, denen Methylnaltrexoniumbromid in einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag gegeben wurde, wurden klinische Symptome beobachtet, die auf eine ZNS-Toxizität und eine Verlängerung des QTc-Intervalls hinweisen. Es traten keine Nebenwirkungen bei jungen oder erwachsenen Hunden bei einer Dosis von 5 mg/kg/Tag auf (das 44-Fache der bei Erwachsenen bei einer Dosis von 0,15 mg/kg gemessenen Exposition [AUC]).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcalciumedetat
Glycinhydrochlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Fertigspritze enthält 0,6 ml Injektionslösung.

Fertigspritze aus klarem Typ I-Glas mit Edelstahl-Injektionsnadel, Kunststoffkolben und starrer Polypropylen-Injektionsnadelabdeckung.

Packungsgrößen mit 4, 7, 8 und 10 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
IT-95100 Catania
Italien

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten (wie in Version 1.3 des Risikomanagement-Plans (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP gleichzeitig mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung)
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.
1 ml Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

1 Durchstechflasche mit 0,6 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nichtverwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.
1 ml Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

2 Durchstechflaschen mit 0,6 ml
2 sterile 1-ml-Injektionsspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel
4 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (DURCHSTECHFLASCHE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.
1 ml Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

7 Durchstechflaschen mit 0,6 ml
7 sterile 1-ml-Injektionsspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel
14 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 8 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 8 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

4 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 8 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 8 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

7 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 8 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 8 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

8 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 8 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 8 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

10 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

4 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

7 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

8 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DES UMKARTONS (FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Methylnaltrexoniumbromid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

10 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verbrauchsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/08/463/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BESCHRIFTUNG DES DECKELS DES EINSATZES (AUSFÜHRUNG MIT FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Methylnaltrexoniumbromid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Subkutane Anwendung (s.c.)

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

0,6 ml Lösung (12 mg Methylnaltrexoniumbromid)

Packungsbeilage beachten.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BESCHRIFTUNG DES ETIKETTS DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Relistor 8 mg Injektionszubereitung
Methylnaltrexoniumbromid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BESCHRIFTUNG DES DECKELS DES EINSATZES (AUSFÜHRUNG MIT FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 8 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Methylnaltrexoniumbromid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Subkutane Anwendung (s.c.)

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

0,4 ml Lösung (8 mg Methylnaltrexoniumbromid)

Packungsbeilage beachten.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BESCHRIFTUNG DES ETIKETTS DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Relistor 12 mg Injektionszubereitung
Methylnaltrexoniumbromid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
BESCHRIFTUNG DES DECKELS DES EINSATZES (DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung

Methylnaltrexoniumbromid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma Services Ltd.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BESCHRIFTUNG DES ETIKETTS DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung
Methylnaltrexoniumbromid
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,6 ml Lösung (12 mg Methylnaltrexoniumbromid)

6. WEITERE ANGABEN

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER**Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung**
Methylnaltrexoniumbromid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Relistor und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Relistor beachten?
3. Wie ist Relistor anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Relistor aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST RELISTOR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Relistor (Methylnaltrexoniumbromid) wirkt, indem es die gastrointestinalen Wirkungen von Opioid-Schmerzmitteln blockiert.

Relistor behandelt Verstopfung, die durch Arzneimittel gegen mäßige bis starke Schmerzen verursacht wird, sogenannte Opiode (zum Beispiel Morphium oder Codein) bei Patienten, die für ihre fortgeschrittene Erkrankung eine unterstützende Pflege erhalten, wenn andere Arzneimittel gegen Verstopfung, sogenannte Laxanzien, nicht ausreichend geholfen haben. Opiode werden Ihnen von Ihrem Arzt verordnet. Relistor wird zusätzlich zu Ihren üblichen Laxanzien (Abführmittel) gegeben.

Relistor ist zur Anwendung bei Erwachsenen (18 Jahre und älter).

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON RELISTOR BEACHTEN?

Relistor darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Methylnaltrexoniumbromid oder einen der sonstigen Bestandteile von Relistor sind.
- wenn Sie oder Ihr Arzt wissen, dass Ihr Darm verschlossen ist oder Ihr Darm in einem Zustand ist, der eine sofortige Operation erforderlich macht (was von Ihrem Arzt diagnostiziert werden muss).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Relistor ist erforderlich,

- Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde abdominale Symptome haben.

- wenn Sie eine schwere Leber- oder Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie schwere oder anhaltende Durchfälle entwickeln (Abgang häufiger wässriger Stühle), brechen Sie die Therapie ab und kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- Es ist wichtig, nahe einer Toilette zu sein und, falls notwendig, Hilfe zur Verfügung zu haben, da der Stuhlgang innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion des Arzneimittels eintreten kann.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an anhaltenden Bauchschmerzen, Übelkeit (Krankheitsgefühl im Bauch) oder Erbrechen leiden, und diese Beschwerden neu sind oder sich verschlimmert haben.
- Bitte sprechen Sie auch mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Kolostomie (künstlicher Darmausgang) oder einen Peritonealkatheter (Bauchfellkatheter) haben, oder bekannt ist, dass Sie eine so genannte Divertikulitis oder eine Kotstauung im Dickdarm (Koprostase) haben.
- Relistor sollte nur bei Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, eingesetzt werden. Es wird zusätzlich zur üblichen Behandlung mit Laxanzien gegeben.
- Relistor sollte nur über einen begrenzten Zeitraum gegeben werden (es gibt keine Untersuchungen über 4 Monate hinaus).
- Daher sollte Relistor nicht zur Behandlung von Patienten verwendet werden, deren Obstipation nicht durch die Anwendung von Opioiden bedingt ist. Falls Sie bereits an Verstopfung litten, bevor Sie Opiate (gegen Schmerzen) genommen haben, sprechen Sie bitte ebenfalls mit Ihrem Arzt.

Bei Anwendung von Relistor mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Ihr Arzt kann Ihnen erlauben, andere Arzneimittel, einschließlich solcher gegen Verstopfung, einzunehmen/anzuwenden.

Bei Anwendung von Relistor zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Relistor kann unabhängig von Mahlzeiten angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Auswirkungen von Methylnaltrexoniumbromid bei Schwangeren sind nicht bekannt. Daher wird die Anwendung von Relistor während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Frauen sollten nicht stillen, wenn sie Relistor anwenden, da nicht bekannt ist, ob Methylnaltrexoniumbromid in die menschliche Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Relistor kann Schwindel verursachen, und dies kann Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Relistor

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. WIE IST RELISTOR ANZUWENDEN?

Wenden Sie Relistor immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Dosis beträgt 8 mg Methylnaltrexoniumbromid (0,4 ml Relistor) für Patienten mit einem Gewicht von 38 bis 61 kg oder 12 mg (0,6 ml Relistor) für Patienten mit einem Gewicht von 62 bis 114 kg. Die Dosis wird alle 48 Stunden (alle 2 Tage) als Injektion unter die Haut gegeben. Ihr Arzt legt Ihre Dosis fest.

Relistor wird als Injektion unter die Haut (als subkutane Injektion) gegeben, entweder 1) in Ihren oberen Beinbereich (Oberschenkel), 2) in das Abdomen (den Bauch) oder 3) in den Oberarm (wenn Sie es sich nicht selbst injizieren). (Siehe „ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG UND GABE EINER INJEKTION VON RELISTOR“ am Ende dieser Gebrauchsinformation)

Sie können binnen weniger Minuten bis weniger Stunden nach der Injektion Stuhlgang haben. Daher wird empfohlen, dass Sie eine Toilette oder Bettpfanne in Ihrer Nähe haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Relistor angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Relistor angewendet haben, als Sie sollten (entweder, weil Sie einmalig zu viel injiziert oder mehr als eine Injektion innerhalb von 24 Stunden angewendet haben), sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Haben Sie immer den Umkarton des Arzneimittels dabei, auch wenn dieser leer sein sollte.

Wenn Sie die Anwendung von Relistor vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Relistor abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von Relistor abbrechen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Relistor Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten, sind:

- Abdominaler Schmerz (Bauchschmerzen)
- Übelkeit (Krankheitsgefühl im Bauch)
- Durchfall (Abgang häufiger wässriger Stühle)
- Flatulenz (Blähungen)

Häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 100, aber bei weniger als 1 von 10 Patienten, die Relistor erhielten, berichtet wurden, sind:

- Schwindel (schwindlig sein)
- Allgemeine Beschwerden an der Injektionsstelle (z.B. Stechen, Brennen, Schmerz, Rötung, Ödem)
- Schwitzen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST RELISTOR AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verwenden Sie Relistor nur, wenn die Lösung klar und farblos bis hellgelb ist und wenn sie keine Ausflockungen oder Partikel enthält.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Relistor enthält

- Der Wirkstoff ist Methylnaltrexoniumbromid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

Jede Durchstechflasche mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.
1 ml der Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

Wie Relistor aussieht und Inhalt der Packung

Relistor ist eine Injektionslösung. Es ist klar, farblos bis hellgelb und enthält keine Ausflockungen oder Partikel.

Jede Durchstechflasche enthält 0,6 ml Lösung.

Packungen mit mehr als einer Durchstechflasche enthalten Einsätze, die mit 1 Durchstechflasche, einer 1 ml Injektionsspritze mit zurückziehbarer Injektionsnadel und 2 Alkoholtupfern bestückt sind.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Einzelne Durchstechflasche

Packung mit 2 Durchstechflaschen, 2 Injektionsspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel und 4 Alkoholtupfern (also 2 Einsätze)

Packung mit 7 Durchstechflaschen, 7 Injektionsspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel und 14 Alkoholtupfern (also 7 Einsätze)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Pharmazeutischer Unternehmer

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate

Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277
E-Mail: Medical.Dept@TMCPharma.com

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Hersteller

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Italien

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

PATIENTEN-CHECKLISTE

Dieser Abschnitt enthält wichtige Fragen, die Sie vor und während der Behandlung mit Relistor beantworten müssen.

Wenn Sie während Ihrer Behandlung auf eine der folgenden Fragen mit NEIN antworten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

1. Erhalten Sie eine Opioidbehandlung aufgrund Ihrer Erkrankung?
2. Sind seit Ihrem letzten Stuhlgang 48 Stunden oder mehr vergangen?
3. Sind Sie mit der Technik der Selbstinjektion vertraut oder haben Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen (oder mit Ihrer medizinischen Fachkraft)?
4. Sind Sie mobil genug, um die Toilette zu erreichen, oder kümmert sich ein Pfleger/eine Pflegerin um Sie, der/die Ihnen behilflich sein kann?
5. Haben Sie eine Kontaktnummer von Ihrer Pflegekraft oder dem behandelnden Arzt?

ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG UND GABE EINER INJEKTION VON RELISTOR

Dieser Abschnitt ist in die folgenden Unterabschnitte gegliedert:

Einleitung

Schritt 1: Vorbereitung für eine Injektion

Schritt 2: Vorbereiten der Injektionsspritze

Schritt 3: Auswählen und Vorbereiten einer Injektionsstelle

Schritt 4a: Injizieren von Relistor unter Benutzung einer Packung mit einer Injektionsspritze mit einer zurückziehbaren Injektionsnadel

Schritt 4b: Injizieren von Relistor mit einer Standard-Injektionsspritze und Injektionsnadel

Schritt 5: Entsorgen des Materials

Einleitung

Die folgenden Anweisungen erklären, wie Relistor injiziert wird. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig und folgen Sie diesen Schritt für Schritt. Sie werden von Ihrem medizinischen Fachpersonal in die Technik der Selbst-Anwendung eingewiesen werden. Versuchen Sie nicht, eine Injektion zu geben, bevor Sie sich sicher sind, dass Sie verstehen, wie Sie eine Injektion geben. Diese Injektion sollte nicht in derselben Spritze mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Sie können entweder eine Packung mit einem Einsatz erhalten, der alles enthält, was Sie für die Injektion brauchen, oder nur eine einzelne Durchstechflasche. Wenn Sie nur die Durchstechflasche erhalten, benötigen Sie noch Alkoholtupfer und eine Injektionsspritze.

Schritt 1: Vorbereitung für eine Injektion

1. Wählen Sie eine ebene, saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche, auf der Sie den Inhalt Ihres Relistor-Kartons ausbreiten können. Stellen Sie sicher, dass Sie genug Zeit haben, um die Injektion abschließen zu können.
2. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser.



3. Richten Sie das Material, das Sie für die Injektion benötigen, her. Das schließt die Relistor-Durchstechflasche, eine 1 ml-Injektionsspritze (mit oder ohne zurückziehbarer Nadel), 2 Alkoholtupfer und einen Wattebausch oder Mull ein.
4. Stellen Sie sicher, dass die Lösung in der Durchstechflasche klar und farblos bis hellgelb ist sowie keine Ausflockungen oder Partikel enthält. Wenn dies nicht der Fall sein sollte, verwenden Sie die Lösung nicht. Bitten Sie Ihren Apotheker, Ihr Pflegepersonal oder Ihren Arzt um Hilfe.

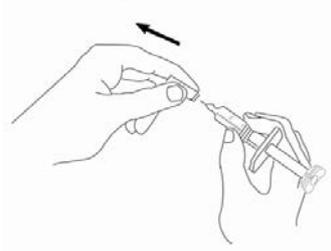
Schritt 2: Vorbereiten der Injektionsspritze

1. Entfernen Sie die Kunststoff-Schutzkappe von der Durchstechflasche.



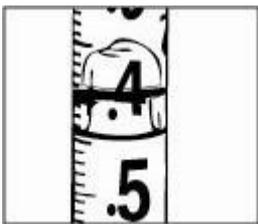
2. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab und stellen Sie die Durchstechflasche auf Ihre ebene Arbeitsfläche. Achten Sie darauf, den Gummistopfen nicht mehr zu berühren.
3. Nehmen Sie die Spritze von der Arbeitsfläche. Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand und ziehen Sie die Nadelkappe gerade ab. Legen Sie die Nadelkappe zurück auf die Arbeitsfläche.

Berühren Sie die Nadel NICHT bzw. achten Sie darauf, dass sie mit keiner anderen Oberfläche in Berührung kommt.



Ziehen Sie den Kolben bis zur 0,4 ml-Markierung zurück, um 8 mg Relistor aufzuziehen, oder bis zur 0,6 ml-Markierung, um 12 mg Relistor aufzuziehen. Ihre medizinische Fachkraft sagt Ihnen, welche Dosis Ihnen verschrieben wurde und wie oft Sie diese erhalten müssen. Die üblicherweise verabreichten Dosen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Dosis wird normalerweise alle 48 Stunden (jeden 2. Tag) als Injektion unter die Haut verabreicht.

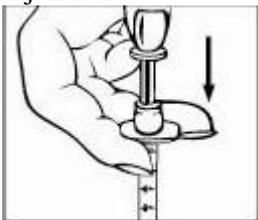
| <u>Gewicht des Patienten in kg</u> | <u>Füllen Sie die Spritze bis zur ml-Markierung (Dosis)</u> |
|------------------------------------|---|
| Weniger als 38 kg | 0,15 mg/kg |
| 38 bis 61 kg | 0,4 ml (8 mg) |
| 62 bis 114 kg | 0,6 ml (12 mg) |
| Mehr als 114 kg | 0,15 mg/kg |



4. Stechen Sie in der Mitte des Stopfens der Durchstechflasche die Nadel gerade nach unten ein. Stechen Sie sie nicht verwinkelt ein, da die Nadel sich dann verbiegen oder brechen könnte. Halten Sie die Durchstechflasche mit der anderen Hand auf der Arbeitsfläche fest, so dass sie nicht verrutschen kann. Sie werden einen leichten Widerstand spüren, wenn die Nadel den Stopfen durchstößt. Sehen Sie nach, ob die Nadelspitze innerhalb der Durchstechflasche ist.



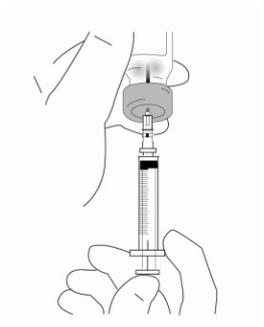
5. Drücken Sie den Spritzenkolben sanft nach unten, um Luft in die Durchstechflasche zu injizieren.



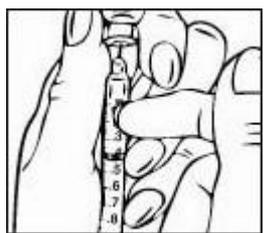
6. Wenn Sie die mitgelieferte Injektionsspritze mit der zurückziehbaren Injektionsnadel verwenden, **DRÜCKEN SIE DEN KOLBEN NICHT VOLLSTÄNDIG NACH UNTEN**. Stellen Sie sicher, dass Sie das Hinunterdrücken des Kolbens anhalten, wenn Sie Widerstand spüren.

Wenn Sie den Kolben vollständig nach unten drücken, hören Sie ein „Klick“-Geräusch. Das heißt, dass der Sicherheitsmechanismus aktiviert wurde und die Nadel in der Spritze verschwindet. Sollte dies passieren, werfen Sie das Produkt und beginnen Sie mit einer anderen Durchstechflasche und Spritze von neuem.

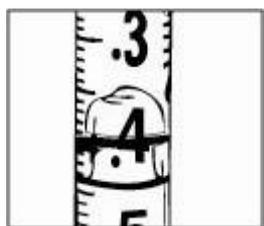
Belassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf. Halten Sie die Nadel auf Augenhöhe, so dass Sie die Markierungen für die Dosis sehen können und stellen Sie sicher, dass sich die Nadelspitze die ganze Zeit über in der Flüssigkeit befindet. Ziehen Sie den Kolben langsam auf die 0,4 ml-Markierung oder die 0,6 ml-Markierung auf der Spritze oder soweit wie angeordnet zurück, je nach dem, welche Dosis Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Eventuell sehen Sie etwas Flüssigkeit oder Luftblasen in der Durchstechflasche, wenn die Spritze richtig gefüllt ist. Dies ist normal.



7. Lassen Sie die Nadel noch in der auf dem Kopf stehenden Durchstechflasche stecken und prüfen Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Tippen Sie leicht an die Spritze, sodass eventuelle Luftblasen zur Spritzenspitze aufsteigen; versichern Sie sich, dass Sie noch immer die Durchstechflasche und Spritze festhalten. Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, bis alle Luftblasen entfernt sind. Sollten Sie dabei Lösung in die Durchstechflasche zurück drücken, so ziehen Sie den Kolben langsam wieder zurück, um die richtige Menge der Lösung zurück in die Spritze zu ziehen. Wegen der Sicherheitsmechanik der Spritze lässt sich eine kleine Luftblase möglicherweise nicht entfernen. Sie müssen sich deshalb keine Sorgen machen, denn dies hat keine Auswirkung auf die Dosierungsgenauigkeit und stellt auch keine Gesundheitsgefährdung dar.



8. Stellen Sie immer sicher, dass die Spritze die korrekte Dosis enthält. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihre medizinische Fachkraft.

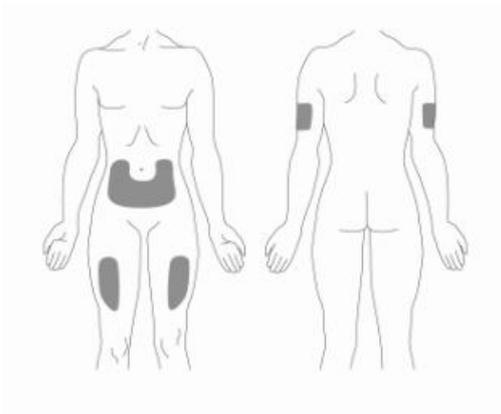


9. Ziehen Sie Spritze und Nadel von der Durchstechflasche ab. Belassen Sie die Nadel an der Spritze. Berühren Sie weder die Nadel, noch lassen Sie sie mit irgendwelchen Oberflächen in Berührung kommen.

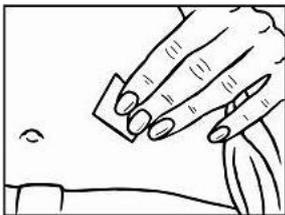


Schritt 3: Auswählen und Vorbereiten einer Injektionsstelle

1. Die drei Körperbereiche, die für die Injektion von Relistor empfohlen werden, sind: (1) Ihr oberer Beinbereich (Oberschenkel), (2) Ihr Abdomen (Bauch) und (3) Ihr Oberarm (nur wenn es eine andere Person injiziert).



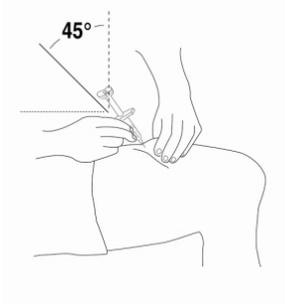
2. Es wird empfohlen, bei jeder Injektion die Stelle zu wechseln. Vermeiden Sie Injektionen an der genau gleichen zuvor benutzten Stelle. Injizieren Sie nicht in Bereiche, an denen die Haut schmerzhaft, verletzt, rot oder verhärtet ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen.
3. Um den Hautbereich, wo Relistor injiziert werden soll, vorzubereiten, wischen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab. **BERÜHREN SIE DIESEN BEREICH VOR DER INJEKTION NICHT MEHR.** Lassen Sie die Injektionsstelle an der Luft trocknen, bevor Sie injizieren.



Schritt 4a: Injizieren von Relistor unter Benutzung einer Packung mit einer Injektionsspritze mit einer zurückziehbaren Injektionsnadel

1. Halten Sie die gefüllte Spritze mit der Nadel nach oben zeigend und prüfen Sie nochmals, ob Luftblasen enthalten sind. Sollten Blasen vorhanden sein, tippen Sie leicht mit Ihrem Finger an die Spritze, bis die Luftblasen zur Spritzenspitze aufsteigen. Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu drücken.
2. Halten Sie die Spritze wie einen Kugelschreiber in einer Hand. Benutzen Sie die andere Hand, um den gesäuberten Hautbereich leicht zusammenzudrücken und festzuhalten.

3. Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung in voller Länge in einem leichten Winkel (45 Grad) in die Haut.

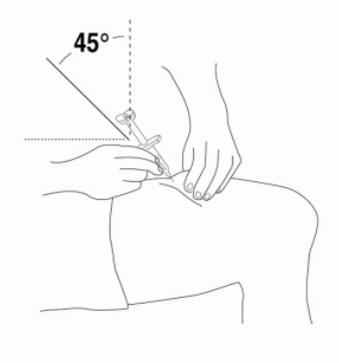


4. Nachdem die Nadel sitzt, lassen Sie die Hautfalte los und drücken Sie den Kolben langsam vollständig nach unten, bis die Spritze leer ist und Sie ein Klicken hören, um Relistor zu injizieren.
5. Wenn Sie ein „Klick“-Geräusch hören ist die gesamte Menge injiziert worden. Die Nadel wird sich automatisch aus der Haut zurückziehen und verschließen. Es kann an der Injektionsstelle ein leichtes Bluten auftreten. Sie können einen Wattebausch oder Mull auf die Injektionsstelle drücken. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Bei Bedarf können Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster abdecken.



Schritt 4b: Injizieren von Relistor mit einer Standard-Injektionspritze und Injektionsnadel

1. Halten Sie die gefüllte Spritze mit der Nadel nach oben zeigend und prüfen Sie nochmals, ob Luftblasen enthalten sind. Sollten Blasen vorhanden sein, tippen Sie leicht mit Ihrem Finger an die Spritze, bis die Luftblasen zur Spritzenspitze aufsteigen. Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu drücken.
2. Halten Sie die Spritze wie einen Kugelschreiber in einer Hand. Benutzen Sie die andere Hand, um den gesäuberten Hautbereich leicht zusammenzudrücken und festzuhalten.
3. Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung in voller Länge in einem leichten Winkel (45 Grad) in die Haut.

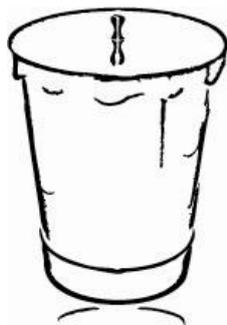


4. Nachdem die Nadel sitzt, lassen Sie die Haut los und drücken Sie den Kolben langsam vollständig nach unten, um Relistor zu injizieren.
5. Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel schnell aus der Haut, wobei Sie sorgfältig darauf achten, den gleichen Winkel beizubehalten wie beim Einstechen. Es kann an der Injektionsstelle ein leichtes Bluten auftreten. Sie können einen Wattebausch oder Mull auf die Injektionsstelle drücken. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Bei Bedarf können Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster abdecken.



Schritt 5: Entsorgen des Materials

Die verschlossene Spritze oder Spritze und Nadel dürfen NIEMALS wieder verwendet werden. NIEMALS die Nadel wieder mit der Kappe versehen. Entsorgen Sie die verschlossene Spritze oder Nadel und Spritze in einem verschließbaren, durchstechsicheren Behälter, wie es Ihnen von Ihrem Arzt, Ihrer Pflegekraft oder Ihrem Apotheker erklärt wurde.



Häufig gestellte Fragen

Warum wurde mir Relistor verordnet?

Relistor behandelt eine Verstopfung, die durch Arzneimittel gegen Schmerzen und andere Symptome, so genannte Opioide (zum Beispiel: Morphin, Codein), verursacht wird. Opioide werden Ihnen von Ihrer medizinischen Fachkraft verordnet. Relistor wird zusätzlich zu Ihren üblichen Abführmitteln (Laxanzien) gegeben.

Relistor ist zur Anwendung bei Erwachsenen (18 Jahre und älter).

Wie wirkt es?

Relistor hemmt die zu einer Verstopfung führenden Effekte von Opioiden auf eine andere Weise als Laxanzien. Es schaltet die Wirkung Ihrer Schmerzmittel nicht ab.

Wie muss ich Relistor anwenden?

Relistor wird als eine Injektion direkt unter die Haut gegeben. Ihre medizinische Fachkraft bestimmt die für Sie richtige Dosis.

Wenden Sie Relistor immer genau nach Anweisung Ihrer medizinischen Fachkraft an.

Bitte fragen Sie bei Ihrer medizinischen Fachkraft nach, wenn Sie wegen irgendetwas unsicher sind.

Wie schnell wirkt es?

Relistor kann innerhalb weniger Minuten bis Stunden nach der Injektion wirken. Daher ist es wichtig, dass Sie sich in der Nähe einer Toilette aufhalten und, falls notwendig, Hilfe bereitsteht, sobald Sie Ihre Dosis erhalten haben.

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Wie bei allen Arzneimitteln können bei manchen Patienten Nebenwirkungen auftreten, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen (mehr als 1 von 10 Patienten), die berichtet wurden, sind Bauchschmerzen, ein Krankheitsgefühl, Blähungen und Durchfall.

Häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 1 von 100 Patienten - aber bei weniger als 1 von 10 Patienten) sind Schwindel, Schwitzen und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Relistor kann Schwindel verursachen, und dies kann Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

Informieren Sie bitte Ihre medizinische Fachkraft, wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die hier nicht angegeben sind. Wenn während der Behandlung schwerer Durchfall auftritt, sollten Sie die Anwendung von Relistor abbrechen und unverzüglich Ihre medizinische Fachkraft kontaktieren.

Werden meine Schmerzmittel aufhören zu wirken?

Nein, es wurde für Relistor gezeigt, dass es keine Auswirkung auf die schmerzhemmende Wirkung von Opioiden hat.

Muss ich die Anwendung von Laxanzien einstellen?

Stellen Sie die Anwendung der Laxanzien nicht ein, es sei denn, Ihre medizinische Fachkraft sagt Ihnen dies.

Was ist, wenn ich noch andere Arzneimittel einnehme?

Bitte informieren Sie Ihre medizinische Fachkraft, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Ihre medizinische Fachkraft kann Ihnen erlauben, andere Arzneimittel, einschließlich solcher gegen Verstopfung, einzunehmen/anzuwenden.

Wie oft muss ich es anwenden?

Ihre medizinische Fachkraft entscheidet, wieviel und wie oft Sie es anwenden sollten. Wenden Sie Relistor immer genau nach Anweisung Ihrer medizinischen Fachkraft an. Bitte fragen Sie bei Ihrer medizinischen Fachkraft nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wie muss ich es aufbewahren?

Dieses Arzneimittel muss in seinem Umkarton aufbewahrt werden, um es vor Licht zu schützen. Es darf nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Wie alle Arzneimittel muss es für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden. Verwenden Sie es nur, wenn die Lösung klar und farblos bis hellgelb ist und wenn sie keine Ausflockungen oder Partikel enthält.

Was muss ich tun, wenn die Injektion nicht wirkt?

Patienten sprechen unterschiedlich auf die Injektion an, und es kann sein, dass manche Patienten nicht auf jede Dosis ansprechen. Es ist wichtig, dass Sie Ihre medizinische Fachkraft regelmäßig über Ihr Ansprechen informieren.

Ist es für mich geeignet?

Es gibt einige Umstände, bei denen Relistor nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden sollte, zum Beispiel, wenn Sie eine schwere Leber- oder Nierenerkrankung, eine Kolostomie (künstlicher Darmausgang), einen Peritonealkatheter (Bauchfellkatheter), eine Divertikulitis oder eine Kotstauung im Dickdarm haben.

Wenn Sie schwanger sind, denken, dass Sie schwanger sein könnten oder stillen, dann fragen Sie vor der Anwendung von Relistor oder allen anderen Arzneimitteln Ihre medizinische Fachkraft um Rat.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihre medizinische Fachkraft.

Wann darf ich Relistor nicht anwenden?

Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Methylnaltrexoniumbromid oder einen der sonstigen Bestandteile sind, oder wenn Sie oder Ihre medizinische Fachkraft wissen, dass Ihr Darm durch etwas anderes als Verstopfung verschlossen ist.

Was muss ich tun, wenn ich mehr angewendet habe als ich sollte?

Wenn Sie eine größere Menge von Relistor verabreicht haben, als Sie sollten (entweder, weil Sie einmalig zu viel injiziert oder mehr als 1 Injektion innerhalb von 24 Stunden angewendet haben), sprechen Sie sofort mit Ihrer medizinischen Fachkraft. Haben Sie immer den Umkarton des Arzneimittels dabei, auch wenn dieser leer sein sollte.

Was muss ich tun, wenn ich vergessen habe, mein Relistor anzuwenden?

Machen Sie sich keine Sorgen, wenn Sie eine Dosis vergessen. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft.

Wie muss ich das Injektionsmaterial entsorgen?

Die Durchstechflasche und Nadel/Spritze dürfen nie wiederverwendet werden. Setzen Sie die Kappe nie erneut auf die Nadel auf. Wenn Sie mit Nadel und Spritze fertig sind, sollten beide in einem verschließbaren, durchstechsicheren Behälter, wie Spritzenbehälter (z.B. gelber "Biohazard"-Behälter), Hartkunststoffbehälter (z.B. Reinigungsmittelflasche) oder Metallbehälter (z.B. leere Getränkedose) entsorgt werden. Wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, fragen Sie Ihre medizinische Fachkraft, wie der Behälter korrekt entsorgt wird.

Wie sieht mein Arzneimittel aus?

Es ist eine Injektionslösung. Es ist klar, farblos bis hellgelb und enthält keine Ausflockungen oder Partikel.

Jede Durchstechflasche enthält 0,6 ml Lösung.

Kartons mit mehr als einer Durchstechflasche enthalten Einsätze, die mit einer 1 ml-Injektionsspritze mit zurückziehbarer Nadel und 2 Alkoholtupfern bestückt sind.

Was sind die Bestandteile?

Der Wirkstoff ist: Methylnaltrexoniumbromid. Jede Durchstechflasche mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Relistor 8 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze **Relistor 12 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze** Methylnaltrexoniumbromid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Relistor und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Relistor beachten?
3. Wie ist Relistor anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Relistor aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST RELISTOR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Relistor (Methylnaltrexoniumbromid) wirkt, indem es die gastrointestinalen Wirkungen von Opioid-Schmerzmitteln blockiert.

Relistor behandelt Verstopfung, die durch Arzneimittel gegen mäßige bis starke Schmerzen verursacht wird, sogenannte Opioide (zum Beispiel Morphin oder Codein) bei Patienten, die für ihre fortgeschrittene Erkrankung eine unterstützende Pflege erhalten, wenn andere Arzneimittel gegen Verstopfung, sogenannte Laxanzien, nicht ausreichend geholfen haben. Opioide werden Ihnen von Ihrem Arzt verordnet. Relistor wird zusätzlich zu Ihren üblichen Laxanzien (Abführmittel) gegeben.

Relistor ist zur Anwendung bei Erwachsenen (18 Jahre und älter).

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON RELISTOR BEACHTEN?

Relistor darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Methylnaltrexoniumbromid oder einen der sonstigen Bestandteile von Relistor sind.
- wenn Sie oder Ihr Arzt wissen, dass Ihr Darm verschlossen ist oder Ihr Darm in einem Zustand ist, der eine sofortige Operation erforderlich macht (was von Ihrem Arzt diagnostiziert werden muss).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Relistor ist erforderlich,

- Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde abdominale Symptome haben.
- wenn Sie eine schwere Leber- oder Nierenerkrankung haben.

- wenn Sie schwere oder anhaltende Durchfälle entwickeln (Abgang häufiger wässriger Stühle), brechen Sie die Therapie ab und kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- Es ist wichtig, nahe einer Toilette zu sein und, falls notwendig, Hilfe zur Verfügung zu haben, da der Stuhlgang innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion des Arzneimittels eintreten kann.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an anhaltenden Bauchschmerzen, Übelkeit (Krankheitsgefühl im Bauch) oder Erbrechen leiden, und diese Beschwerden neu sind oder sich verschlimmert haben.
- Bitte sprechen Sie auch mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Kolostomie (künstlicher Darmausgang) oder einen Peritonealkatheter (Bauchfellkatheter) haben, oder bekannt ist, dass Sie eine so genannte Divertikulitis oder eine Kotstauung im Dickdarm (Koprostase) haben.
- Relistor sollte nur bei Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, eingesetzt werden. Es wird zusätzlich zur üblichen Behandlung mit Laxanzien gegeben.
- Relistor sollte nur über einen begrenzten Zeitraum gegeben werden (es gibt keine Untersuchungen über 4 Monate hinaus).
- Daher sollte Relistor nicht zur Behandlung von Patienten verwendet werden, deren Obstipation nicht durch die Anwendung von Opioiden bedingt ist. Falls Sie bereits an Verstopfung litten, bevor Sie Opiate (gegen Schmerzen) genommen haben, sprechen Sie bitte ebenfalls mit Ihrem Arzt.

Bei Anwendung von Relistor mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Ihr Arzt kann Ihnen erlauben, andere Arzneimittel, einschließlich solcher gegen Verstopfung, einzunehmen / anzuwenden.

Bei Anwendung von Relistor zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Relistor kann unabhängig von Mahlzeiten angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Auswirkungen von Methylnaltrexoniumbromid bei Schwangeren sind nicht bekannt. Daher wird die Anwendung von Relistor während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Frauen sollten nicht stillen, wenn sie Relistor anwenden, da nicht bekannt ist, ob Methylnaltrexoniumbromid in die menschliche Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Relistor kann Schwindel verursachen, und dies kann Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Relistor

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. WIE IST RELISTOR ANZUWENDEN?

Wenden Sie Relistor immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Dosis beträgt 8 mg Methylnaltrexoniumbromid (0,4 ml Relistor) für Patienten mit einem Gewicht von 38 bis 61 kg oder 12 mg (0,6 ml Relistor) für Patienten mit einem Gewicht von 62 bis

114 kg. Die Dosis wird alle 48 Stunden (alle 2 Tage) als Injektion unter die Haut gegeben. Ihr Arzt legt Ihre Dosis fest.

Wenn Sie weniger als 38 kg und über 114 kg wiegen, sollten Sie Relistor Durchstechflaschen anwenden, da die empfohlene Dosis mit der Fertigspritze nicht exakt abgegeben werden kann.

Relistor wird als Injektion unter die Haut (als subkutane Injektion) gegeben, entweder 1) in Ihren oberen Beinbereich (Oberschenkel), 2) in das Abdomen (den Bauch) oder 3) in den Oberarm (wenn Sie es sich nicht selbst injizieren). (Siehe „ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG UND GABE EINER INJEKTION VON RELISTOR“ am Ende dieser Gebrauchsinformation)

Sie können binnen weniger Minuten bis weniger Stunden nach der Injektion Stuhlgang haben. Daher wird empfohlen, dass Sie eine Toilette oder Bettpfanne in Ihrer Nähe haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Relistor angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Relistor angewendet haben, als Sie sollten (entweder, weil Sie einmalig zu viel injiziert oder mehr als eine Injektion innerhalb von 24 Stunden angewendet haben), sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Haben Sie immer den Umkarton des Arzneimittels dabei, auch wenn dieser leer sein sollte.

Wenn Sie die Anwendung von Relistor vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Relistor abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von Relistor abbrechen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Relistor Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten, sind:

- Abdominaler Schmerz (Bauchschmerzen)
- Übelkeit (Krankheitsgefühl im Bauch)
- Durchfall (Abgang häufiger wässriger Stühle)
- Flatulenz (Blähungen)

Häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 100, aber bei weniger als 1 von 10 Patienten, die Relistor erhielten, berichtet wurden, sind:

- Schwindel (schwindlig sein)
- Allgemeine Beschwerden an der Injektionsstelle (z.B. Stechen, Brennen, Schmerz, Rötung, Ödem)
- Schwitzen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST RELISTOR AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel, dem Deckel des Einsatzes und dem Etikett der Fertigspritze angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Nicht über 30 °C lagern.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verwenden Sie Relistor nur, wenn die Lösung klar und farblos bis hellgelb ist und wenn sie keine Ausflockungen oder Partikel enthält.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Relistor enthält

- Der Wirkstoff ist Methylnaltrexoniumbromid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

Jede Spritze mit 0,4 ml enthält 8 mg Methylnaltrexoniumbromid.

Jede Spritze mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid.

1 ml der Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

Wie Relistor aussieht und Inhalt der Packung

Relistor ist eine Injektionslösung. Es ist klar, farblos bis hellgelb und enthält keine Ausflockungen oder Partikel.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Packungen mit 4, 7, 8, oder 10 Fertigspritzen mit einem Injektionsnadelschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Pharmazeutischer Unternehmer

TMC Pharma Services Ltd.

Lodge Farm Barn

Elvetham Park Estate

Fleet Road

Hartley Wintney

Hampshire

RG27 8AS

Vereinigtes Königreich

Tel: +44 1252 842255

Fax: +44 1252 842277

E-Mail: Medical.Dept@TMCPharma.com

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Hersteller

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Italien

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/YYYY}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

PATIENTEN-CHECKLISTE

Dieser Abschnitt enthält wichtige Fragen, die Sie vor und während der Behandlung mit Relistor beantworten müssen.

Wenn Sie während Ihrer Behandlung auf eine der folgenden Fragen mit NEIN antworten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

1. Erhalten Sie eine Opioidbehandlung aufgrund Ihrer Erkrankung?
2. Sind seit Ihrem letzten Stuhlgang 48 Stunden oder mehr vergangen?
3. Sind Sie mit der Technik der Selbstinjektion vertraut oder haben Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen (oder mit Ihrer medizinischen Fachkraft)?
4. Sind Sie mobil genug, um die Toilette zu erreichen, oder kümmert sich ein Pfleger/eine Pflegerin um Sie, der/die Ihnen behilflich sein kann?
5. Haben Sie eine Kontaktnummer von Ihrer Pflegekraft oder dem behandelnden Arzt?

ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG UND GABE EINER INJEKTION VON RELISTOR

Dieser Abschnitt ist in die folgenden Unterabschnitte gegliedert:

Einleitung

Schritt 1: Vorbereitung für eine Injektion

Schritt 2: Auswählen und Vorbereiten einer Injektionsstelle

Schritt 3: Fertigspritze

Schritt 4: Entsorgen des Materials

Einleitung

Die folgenden Anweisungen erklären die Vorbereitung und die Injektion von Relistor bei Verwendung einer Fertigspritze. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig und folgen Sie diesen Schritt für Schritt. Sie werden von Ihrem Arzt in die Technik der Selbst-Anwendung eingewiesen werden. Versuchen Sie nicht, eine Injektion zu geben, bevor Sie sich sicher sind, dass Sie verstehen, wie Sie eine Injektion geben.

Wichtige Hinweise:

- **Benutzen Sie eine Relistor Fertigspritze nicht mehr als einmal, auch wenn sich noch Arzneimittel in der Spritze befindet.**
- **Entsorgen Sie die Relistor Fertigspritze sicher nach dem Gebrauch.**
- **Um Nadelstichverletzungen zu vermeiden, dürfen Sie gebrauchte Nadeln nicht wieder mit den Kappen versehen.**

Richten Sie das Material, das Sie für die Injektion benötigen, her:

1. Relistor Fertigspritze
2. Alkoholtupfer
3. Wattebausch oder Verbandmull
4. Heftpflaster

Schritt 1: Vorbereitung für eine Injektion

1. Wählen Sie eine ebene, saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche, auf der Sie den Inhalt Ihres Relistor-Kartons ausbreiten können. Stellen Sie sicher, dass Sie genug Zeit haben, um die Injektion abschließen zu können.
2. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser.



3. Relistor Fertigspritze Überprüfen Sie, ob die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, mit der Dosis auf dem Etikett der Fertigspritze übereinstimmt.

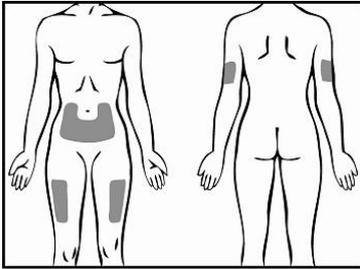


4. Stellen Sie sicher, dass die Lösung in der Durchstechflasche klar und farblos bis hellgelb ist sowie keine Ausflockungen oder Partikel enthält. Falls das nicht so ist, verwenden Sie die Fertigspritze nicht und fragen Sie Ihr Pflegepersonal, Ihren Arzt oder Ihren Apotheker.
5. Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand und ziehen Sie die Nadelkappe gerade ab. Berühren Sie weder die Nadel, noch lassen Sie sie mit irgendwelchen Oberflächen in Berührung kommen.

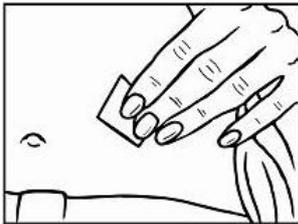


Schritt 2: Auswählen und Vorbereiten einer Injektionsstelle

- Die drei Körperbereiche, die für die Injektion von Relistor empfohlen werden, sind: (1) Ihr oberer Beinbereich (Oberschenkel), (2) Ihr Abdomen (Bauch) und (3) Ihr Oberarm (nur wenn es eine andere Person injiziert).



- Es wird empfohlen, bei jeder Injektion die Stelle zu wechseln. Vermeiden Sie Injektionen an der genau gleichen zuvor benutzten Stelle. Injizieren Sie nicht in Bereiche, an denen die Haut schmerzhaft, verletzt, rot oder verhärtet ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen.
- Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie sie trocknen. **BERÜHREN SIE DIESEN BEREICH VOR DER INJEKTION NICHT MEHR.**



Schritt 3: Fertigspritze

- Halten Sie die Spritze wie einen Kugelschreiber in einer Hand. Benutzen Sie die andere Hand, um den gesäuberten Hautbereich leicht zusammenzudrücken und festzuhalten.



- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung in voller Länge in einem leichten Winkel (45 Grad) in die Haut.



- Nachdem die Nadel sitzt, lassen Sie die Haut los und drücken Sie den Kolben langsam vollständig nach unten, um Relistor zu injizieren.



4. Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel schnell aus der Haut, wobei Sie sorgfältig darauf achten, den gleichen Winkel beizubehalten wie beim Einstechen. Lösen Sie Ihren Daumen von dem Kolben und erlauben Sie der Einsteckhülse die Nadel zu bedecken. Es kann an der Injektionsstelle ein leichtes Bluten auftreten.



5. Sie können einen Wattebausch oder Mull auf die Injektionsstelle drücken. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Bei Bedarf können Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster abdecken.



Schritt 4: Entsorgen des Materials

Spritze und Nadel dürfen **NIEMALS** wieder verwendet werden. **NIEMALS** die Nadel wieder mit der Kappe versehen. Entsorgen Sie die Fertigspritze, wie es Ihnen von Ihrem Arzt, Ihrer Pflegekraft oder Ihrem Apotheker angewiesen wurde.

Legen Sie die gebrauchte Fertigspritze in ein verschließbares, durchstichsicheres Behältnis. Benutzen Sie einen Sammelbehälter für scharfe Gegenstände. Fragen Sie Ihren Arzt, Ihr Pflegepersonal oder Ihren Apotheker, wie das Behältnis zu entsorgen ist. Es kann nationale gesetzliche Vorschriften geben, nach denen Sie sich bei der Entsorgung gebrauchter Nadeln und Fertigspritzen richten müssen.