FACHINFORMATION

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.

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

Relistor ist angezeigt zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxanzien nicht ausreichend angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Opioid-induzierte Obstipation bei erwachsenen Patienten mit chronischen, Schmerzen (außer palliativ behandelte Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung).
Die empfohlene Dosis Methylnaltrexoniumbromid beträgt 12 mg (0,6 ml Lösung) subkutan je nach Bedarf, wobei die Anwendung von mindestens 4 Dosen wöchentlich bis zu einmal täglich (7 Dosen wöchentlich) variieren kann.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Standardlaxanzien abgesetzt werden, sobald die Relistor-Therapie begonnen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Opioid-induzierte Obstipation bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Patienten mit Palliativbehandlung).
Die empfohlene Dosis Methylnaltrexoniumbromid beträgt 8 mg (0,4 ml Lösung) (für Patienten mit einem Gewicht von 38 bis 61 kg) oder 12 mg (0,6 ml Lösung) (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 ansprachen (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

Bei Patienten mit Palliativbehandlung wird Relistor zusätzlich zu einer Therapie mit Standardlaxanzien angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Spezielle Patientengruppen

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

Patienten mit 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 Lösung) 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 Methylnaltrexoniumbromid wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit 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 Methylnaltrexoniumbromid wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylnaltrexoniumbromid bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler (GI) Obstruktion oder Patienten mit erhöhtem Risiko für einen rezidivierenden Obstruktion und bei Patienten mit akutem Abdomen ist die Anwendung von Methylnaltrexoniumbromid kontraindiziert, da die Gefahr einer gastrointestinalen Perforation besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere der Erkrankung und Symptomverschlechterung
Die Patienten sollten angehalten werden, das Auftreten schwerer, persistierender und / oder sich verschlechternder Symptome umgehend zu melden.

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

Nicht opioid-bedingte Verstopfung
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.

Rasches Einsetzen der Darmtätigkeit
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.

Behandlungsdauer
Opioid-induzierte Obstipation bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung
Die Behandlung mit Methylnaltrexonbromid wurde an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in klinischen Prüfungen nicht für länger als 4 Monate untersucht und es sollte daher nur für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Leber- und Nierenfunktionsstörung
Methylnaltrexoniumbromid wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Erkrankungen und Perforation des Gastrointestinaltrakts
Methylnaltrexoniumbromid sollte bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Läsionen des Gastrointestinaltrakts nur mit Vorsicht angewendet werden.

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.

Nach Markteinführung wurden unter Methylnaltrexoniumbromid Fälle gastrointestinaler Perforation bei Patienten berichtet, deren Grunderkrankungen möglicherweise mit lokaler oder diffuser Verminderung der strukturellen Wandintegrität im Gastrointestinaltrakt in Verbindung stehen (z. B. peptische Ulzerationen, Pseudo-Obstruktionen (Ogilvie-Syndrom), Divertikulitis, infiltrative gastrointestinale Malignome oder peritoneale Metastasen). Bei Patienten mit diesen oder weiteren Erkrankungen, die möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Wandintegrität im Gastrointestinaltrakt führen (z. B. Morbus Crohn), sollte bei Anwendung von Methylnaltrexoniumbromid das gesamte Nutzen-Risiko-Verhältnis berücksichtigt werden. Die Patienten sind auf starken, persistierenden oder sich verschlimmernden Abdominalschmerz hin zu überwachen. Bei Auftreten dieser Symptome ist die Therapie umgehend abzubrechen.

Opioid-Entzugssyndrom
Bei Patienten, die mit Methylnaltrexoniumbromid therapiert werden, traten Symptome auf, die mit einem Opioid-Entzug vereinbar sind, wie Hyperhidrose, Schüttelfrost, Erbrechen, abdominaler Schmerz, Palpitationen und Erröten.
Bei Patienten mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke ist von einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Opioid-Entzugssymptomen und/oder einer Beeinträchtigung der Opioid-vermittelten Analgesie

auszugehen. Dies sollte bei der Verabreichung von Methylnaltrexoniumbromid an diese Patientengruppe berücksichtigt werden.

Natriumgehalt
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. Methylnaltrexoniumbromid 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 Methylnaltrexoniumbromid fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens von Methylnaltrexoniumbromid für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Subkutane Relistor Injektionen von 150 mg/kg /Tag senkten bei Ratten die Fertilität. Dosen bis zu 25 mg/kg/ Tag (das 18fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,3 mg/kg) hatten keinen Einfluss auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung.

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

Methylnaltrexoniumbromid hat nur einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten 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.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden klassifiziert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); und 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

Häufig: Symptome, die denen bei Opioid-Entzug ähneln wie Schüttelfrost, Tremor, Rhinorrhoe, Piloarrektion, Hitzewallungen, Palpitationen, Hyperhidrose, Erbrechen, abdominale Schmerz).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Perforation im Gastrointestionaltrakt (siehe Abschnitt 4.4),

Häufig: Erbrechen

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)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

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: Laxantia, Periphere Opioidrezeptor-Antagonisten
ATC-Code: A06AH01

Wirkmechanismus

Methylnaltrexoniumbromid ist ein selektiver Antagonist der Opioidbindung am mu-Rezeptor (μ-Rezeptor). *In vitro*-Studien zeigten, dass Methylnaltrexoniumbromid ein mu-Opioidrezeptor-Antagonist ist (Hemmungskonstante [K_i] = 28 nM), mit einer 8-fach geringeren Wirkung auf kappa-Opioidrezeptoren (K_i = 230 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 mu-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

Opioi-induzierte Obstipation bei erwachsenen Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid bei der Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen wurden durch eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Studie 3356) belegt. Das mediane Alter der Patienten in dieser Studie betrug 49 Jahre (Altersbereich 23 – 83 Jahre); 60 % der Patienten waren Frauen. Die Mehrheit der Patienten hatte die Primärdiagnose Rückenschmerzen.

In Studie 3356 wurden 4-wöchige Behandlungsregime mit 12 mg Methylnaltrexoniumbromid einmal täglich und 12 mg Methylnaltrexoniumbromid jeden zweiten Tag mit Placebo verglichen. An die 4-wöchige Doppelblindphase schloss sich eine 8-wöchige unverblindete Phase an, während der Methylnaltrexoniumbromid bedarfsabhängig, jedoch nicht häufiger als einmal täglich, angewendet wurde. Insgesamt wurden 460 Patienten (n = 150 mit 12 mg Methylnaltrexoniumbromid einmal täglich; n = 148 mit 12 mg Methylnaltrexoniumbromid jeden zweiten Tag und n = 162 mit Placebo) in der Doppelblindphase behandelt. Die Patienten hatten eine Vorgeschichte mit chronischen, nicht-krebsbedingten Schmerzen und nahmen Opioide in einer stabilen Dosis von mindestens 50 mg oralen Morphin-Äquivalenten pro Tag ein. Die Patienten litten an Opioid-induzierter Obstipation (< 3 Darmentleerungen ohne Notfallmedikation pro Woche während des Screening-Zeitraums). Die Patienten mussten alle zuvor angewendeten Laxanzien absetzen.

Der erste co-primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten, die innerhalb von 4 Stunden nach Gabe der ersten Dosis ohne Anwendung der Notfallmedikation Darmentleerungen erzielten (RFBMs,*rescue-free bowel movements*), und der zweite war der Prozentsatz von Verum-Injektionen, die während der Doppelblindphase innerhalb von 4 Stunden ohne Anwendung der Notfallmedikation

zu einer Darmentleerung führten. Eine Darmentleerung ohne Anwendung der Notfallmedikation war definiert als eine Darmentleerung, die ohne Anwendung eines Laxativums in den vorangegangenen 24 Stunden auftritt.

Der Anteil von Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfallmedikation innerhalb von 4 Stunden nach Gabe der ersten Dosis betrug in der Gruppe mit Methylnaltrexoniumbromid- (beide Behandlungsgruppen kombiniert) 34,2 % vergleichen mit 9,9 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Der mittlere Prozentsatz von Methylnaltrexoniumbromid-Patienten, die innerhalb von 4 Stunden nach der Anwendung eine Darmentleerung ohne Notfallmedikation hatten, betrug in der Gruppe mit einmal täglicher Anwendung 28,9 % und in der Gruppe mit Anwendung an jedem zweiten Tag 30,2 % verglichen mit 9,4 % bzw. 9,3 % in den Gruppen mit den entsprechenden Placebo-Anwendungen ($p < 0,001$).

Der wichtigste sekundäre Endpunkt der adjustierten mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei den wöchentlichen Darmentleerungen ohne Notfallmedikation während der 4-wöchigen Doppelblindphase war 3.1 in der Gruppe mit 12 mg Methylnaltrexoniumbromid einmal täglich, 2,1 in der Gruppe mit 12 mg Methylnaltrexoniumbromid jeden zweiten Tag und 1,5 in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen 12 mg Methylnaltrexoniumbromid einmal täglich und Placebo beträgt 1,6 Darmentleerungen ohne Notfallmedikaiton pro Woche und ist sowohl statistisch signifikant ($p < 0,001$) als auch klinisch relevant.

Ein anderer sekundärer Endpunkt bewertete den Anteil von Patienten mit ≥ 3 Darmentleerungen ohne Notfallmedikation pro Woche während der 4-wöchigen Doppelblindphase. Diesen Endpunkt erreichten 59 % der Patienten in der Gruppe mit täglicher Anwendung von 12 mg Methylnaltrexoniumbromid ($p < 0,001$ vs. Placebo), 61 % der Patienten mit Anwendung an jedem zweiten Tag ($p < 0,001$ vs. Placebo) und 38 % der Patienten unter Placebo. Eine ergänzende Analyse wertete den prozentualen Anteil von Patienten aus, die ≥ 3 vollständige Darmentleerungen ohne Notfallmedikation pro Woche erreichten und eine Zunahme um ≥ 1 vollständige Darmentleerung ohne Notfallmediaktoin pro Woche in mindestens 3 der 4 Behandlungswochen erreichten. Diesen Endpunkt erreichten 28,7 % der Patienten in der Gruppe, die mit 12 mg Methylnaltrexoniumbromid täglich behandelt wurde ($p < 0,001$ vs. Placebo), 14,9 % der Patienten, die Methylnaltrexoniumbromid jeden zweiten Tag erhielten ($p = 0,012$ vs. Placebo) und 6,2 % der Patienten unter Placebo.

Es gab keine Anhaltspunkte für einen unterschiedlichen Einfluss des Geschlechts auf die Sicherheit oder Wirksamkeit. Der Einfluss der ethnischen Herkunft konnte nicht ausgewertet werden, weil es sich bei dem Patientenkollektiv der Studie vorwiegend um Patienten mit europäischer Abstammung handelte (90 %). Die mediane tägliche Opioiddosis unterschied sich in den bei mit Methylnaltrexoniumbromid behandelten Patienten und bei den Placebo-Patienten nicht maßgeblich von der Baseline

Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen gegenüber Baseline in Bezug auf die Schmerz-Indizes bei den mit Methylnaltrexoniumbromid behandelten Patienten und bei den Placebo-Patienten.

Die Anwendung von Methylnaltrexoniumbromid zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation über einen Zeitraum von 48 Wochen hinaus wurde nicht in klinischen Studien bewertet.

Opioid-induzierte Obstipation bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung
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 (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 Plazebo 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

Resorption

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 (Vss) 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 betrugen 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 gegeben 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

4 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 Aufbewahrungsbedingungen 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.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche; oder

2 Durchstechflaschen mit 2 sterilen 1-ml-Injektionsspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel und 4 Alkoholtupfern; oder

7 Durchstechflaschen mit 7 sterilen 1-ml-Injektionsspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel und 14 Alkoholtupfern; oder

2 Durchstechflaschen mit 2 sterilen 1-ml-Injektionsspritzen mit Sicherheitsinjektionsnadel und 4 Alkoholtupfern; oder

7 Durchstechflaschen mit 7 sterilen 1-ml-Injektionsspritzen mit Sicherheitsinjektionsnadel und 14 Alkoholtupfern.

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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

EU/1/08/463/012

EU/1/08/463/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juli 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

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