

## **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.

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 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

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 Methylalntrexoniumbromid-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 Methylalntrexoniumbromid 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 Methylalntrexoniumbromid wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylalntrexoniumbromid 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 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 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 Methylalntrexoniumbromid 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 Methylnaltrexoniumbromid 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, Palpationen 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 ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10.000$ ); 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, Piloarreaktion, Hitzewallungen, Palpitationen, Hyperhidrose, Erbrechen, abdominale Schmerz).

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Perforation im Gastrointestinaltrakt (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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 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 ( $\mu$ -Rezeptor). *In vitro*-Studien zeigten, dass Methylnaltrexoniumbromid ein  $\mu$ -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  $\mu$ -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

#### *Opioid-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 % verglichen 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 Notfallmedikation pro Woche und ist sowohl statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) als auch klinisch relevant.

Ein anderer sekundärer Endpunkt bewertete den Anteil von Patienten mit  $\geq 3$  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  $\geq 3$  vollständige Darmentleerungen ohne Notfallmedikation pro Woche erreichten und eine Zunahme um  $\geq 1$  vollständige Darmentleerung ohne Notfallmedikation 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 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 (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

### 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 ( $V_{ss}$ ) 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 Methylalntrexoniumbromid 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 Methylalntrexoniumbromid-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

Methylnaltrexoniumbromid intravenös über 13 Wochen gegeben wurde, traten Zeichen einer klinischen Schädigung (Vorkommen von Krämpfen und Atemnot) bei Dosierungen ( $\geq 3$  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

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.

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**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Mai 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

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).

Die 8 -mg-Fertigspritze von Relistor sollte nur dann zur Behandlung dieser Patienten angewendet werden, wenn die bestehenden medizinischen Beschwerden eine Senkung der Dosis auf 8 mg (0,4 ml Lösung) erfordern ; siehe Abschnitt "Spezielle Bevölkerungsgruppen".

*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 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.

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 Methylalntrexoniumbromid-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 Methylalntrexoniumbromid 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 Methylalntrexoniumbromid wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylalntrexoniumbromid 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 eine rezidivierende Obstruktion und bei Patienten mit akutem Abdomen ist die Anwendung von Methylalntrexoniumbromid 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 Methylnaltrexoniumbromid 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).

Daten zur Langzeitsicherheit bei dem Patientenkollektiv mit Palliativbehandlung liegen nur für einen Zeitraum von 4 Monaten vor.

### Leber- oder 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 eine 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 Injektionen von Relistor in einer Dosis von 150 mg/kg KG pro Tag führten bei Ratten zu einem Rückgang der Fertilität. Dosen bis zu 25 mg/kg KG pro Tag (das 18-Fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,3 mg/kg KG) hatten keinen Einfluss auf die Fertilität oder die Reproduktionsleistung allgemein.

#### **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 durchgeführt. 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.

##### Auflistung der Nebenwirkungen

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 ( $< 1/10.000$ ); 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, Piloarreaktion, Hitzewallungen, Palpitationen, Hyperhidrose, Erbrechen, abdominaler Schmerz).

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Perforation im Gastrointestinaltrakt (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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

#### Wirkmechanismus

Methylnaltrexoniumbromid ist ein selektiver Antagonist der Opioidbindung am  $\mu$ -Rezeptor ( $\mu$ -Rezeptor). *In vitro*-Studien zeigten, dass Methylnaltrexoniumbromid ein  $\mu$ -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  $\mu$ -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

##### *Opioid--induzierte Obstipation bei erwachsenen Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen (12-mg-Dosis)*

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 Notfallmedikation pro Woche und ist sowohl statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) als auch klinisch relevant.

Ein anderer sekundärer Endpunkt bewertete den Anteil von Patienten mit  $\geq 3$  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  $\geq 3$  vollständige Darmentleerungen ohne Notfallmedikation pro Woche erreichten und eine Zunahme um  $\geq 1$  vollständige Darmentleerung ohne Notfallmedikation 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 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 (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

### 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“ ( $V_{ss}$ ) 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 Methylalntrexoniumbromid (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 Methylalntrexoniumbromid 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 Methylalntrexoniumbromid-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

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 ( $\geq 3$  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 0,4 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 beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Mai 2013

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

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 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.

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 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler (GI) Obstruktion oder Patienten mit erhöhtem Risiko für einen rezidivierenden Verschluss 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 Methylnaltrexoniumbromid 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- oder Nierenfunktionsstörung

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

#### Erkrankungen und Perforation des Gastrointestinaltraktes

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 eine 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 Injektionen von Relistor in einer Dosis von 150 mg/kg KG pro Tag führten bei Ratten zu einem Rückgang der Fertilität. Dosen bis zu 25 mg/kg KG pro Tag (das 18-Fache der Exposition [AUC] des Menschen bei einer subkutanen Dosis von 0,3 mg/kg KG) hatten keinen Einfluss auf die Fertilität oder die Reproduktionsleistung allgemein.

## **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 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.

### Auflistung der Nebenwirkungen

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 ( $< 1/10.000$ ); 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, Piloarreaktion, Hitzewallungen, Palpitationen, Hyperhidrose, Erbrechen, abdominaler Schmerz).

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Perforation im Gastrointestinaltrakt (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), Hyperhidrose

### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

#### Wirkmechanismus

Methylnaltrexoniumbromid ist ein selektiver Antagonist der Opioidbindung am  $\mu$ -Rezeptor ( $\mu$ -Rezeptor). *In vitro*-Studien zeigten, dass Methylnaltrexoniumbromid ein  $\mu$ -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  $\mu$ -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

##### *Opioid-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 Notfallmedikation pro Woche und ist sowohl statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) als auch klinisch relevant.

Ein anderer sekundärer Endpunkt bewertete den Anteil von Patienten mit  $\geq 3$  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  $\geq 3$  vollständige Darmentleerungen ohne Notfallmedikation pro Woche erreichten und eine Zunahme um  $\geq 1$  vollständige Darmentleerung ohne Notfallmedikation 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 placebo-kontrollierten 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



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 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 ( $V_{ss}$ ) 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 Methylalntrexoniumbromid 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 Methylalntrexoniumbromid-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

Methylnaltrexoniumbromid intravenös über 13 Wochen verabreicht wurde, traten Zeichen einer klinischen Schädigung (Vorkommen von Krämpfen und Atemnot) bei Dosierungen ( $\geq 3$  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 beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Mai 2013

#### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**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 der 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**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**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 der 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**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**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 der 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**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**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

4 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 8 mg

**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

7 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 8 mg

**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

8 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 8 mg

**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

10 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 8 mg

**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

4 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 12 mg

**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

7 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 12 mg

**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

8 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 12 mg

**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

10 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

**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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/08/463/011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RELISTOR 12 mg

**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**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

**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 ZWISCHENUMKARTONS (AUSFÜHRUNG MIT FERTIGSPRITZE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Relistor 8 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Methylnaltrexoniumbromid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

**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 ZWISCHENUMKARTONS (DURCHSTECHFLASCHE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung

Methylnaltrexoniumbromid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

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

Die Nadel der Spritze wird nach dem Gebrauch eingezogen.

**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 ANWENDER

### Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung Methylnaltrexoniumbromid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist Relistor und wofür wird es angewendet?**

Relistor enthält den Wirkstoff Methylnaltrexoniumbromid, der die den Darm betreffenden Nebenwirkungen von Opioid-Schmerzmitteln blockiert.

Es behandelt Verstopfung, die durch Arzneimittel gegen mäßige bis starke Schmerzen verursacht wird, sogenannte Opioide (zum Beispiel Morphin oder Codein). Es wird angewendet bei Patienten, wenn andere Arzneimittel gegen Verstopfung, sogenannte Laxanzien, nicht ausreichend geholfen haben. Opioide werden Ihnen von Ihrem Arzt verordnet. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Sie Ihre üblichen Abführmittel weiter einnehmen sollen, wenn Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, oder sie absetzen sollen.

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

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Relistor beachten?**

**Relistor darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Methylnaltrexoniumbromid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie oder Ihr Arzt wissen, dass Ihr Darm verschlossen war oder ist oder Ihr Darm in einem Zustand ist, der eine sofortige Operation erforderlich macht (was von Ihrem Arzt diagnostiziert werden muss).

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Relistor anwenden.

- Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde Magensymptome haben, denn diese Symptome könnten Anzeichen dafür sein, dass sich ein Loch in der Darmwand bildet (Darmperforation). Siehe Abschnitt 4.
- wenn Sie Morbus Crohn haben oder an Magen-Darm-Geschwüren leiden.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bei Übelkeit und Erbrechen, wenn Sie Schüttelfrost, Schweißausbrüche oder Bauchschmerzen haben und/oder einen schnellen Herzschlag unmittelbar nach der Gabe von Relistor feststellen. 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 Magenschmerzen, Übelkeit 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, da dieses Arzneimittel in diesen Fällen mit Vorsicht anzuwenden ist.
- Wenn Sie eine unterstützende Behandlung wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, dann wird dieses Arzneimittel nur für einen begrenzten Zeitraum, in der Regel weniger als 4 Monate, angewendet.
- Daher sollte dieses Arzneimittel 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.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, weil die möglichen Risiken und der Nutzen bei dieser Patientengruppe nicht bekannt sind.

### **Anwendung von Relistor zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Auswirkungen von Methylnaltrexoniumbromid bei Schwangeren sind nicht bekannt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Relistor während der Schwangerschaft anwenden können.

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

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Schwindel ist eine häufige Nebenwirkung dieses Medikaments. Dies kann Auswirkungen auf Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen und Maschinen zu bedienen, 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 dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Patienten mit chronischen Schmerzen (außer Patienten, die eine unterstützende Behandlung wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten) beträgt 12 mg Methylnaltrexoniumbromid (0,6 ml Lösung) und wird bei Bedarf als Injektion unter die Haut gegeben. Die Behandlung erfolgt mindestens 4 Mal pro Woche und kann auch bis zu einmal täglich (7 Mal pro Woche) angewendet werden.

Die empfohlene Dosis bei Patienten, die eine unterstützende Behandlung wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, beträgt 8 mg Methylnaltrexoniumbromid (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 bis 114 kg. Die Dosis wird alle 48 Stunden (alle 2 Tage) als Injektion unter die Haut gegeben.

Ihr Arzt legt Ihre Dosis fest.

Dieses Arzneimittel 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 diesem Arzneimittel angewendet haben, als Sie sollten (entweder, weil Sie einmalig zu viel injiziert oder mehr als eine Injektion innerhalb von 24 Stunden angewendet haben), kann es sein, dass es Ihnen beim Aufstehen schwindelig wird, sprechen Sie deshalb 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. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Relistor abbrechen**

Wenn Sie die Anwendung dieses Arzneimittels abbrechen möchten, sollten Sie mit dem Arzt oder Apotheker sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

Unter Patienten, die Relistor anwendeten, traten Fälle von Darmperforation (Auftreten eines Lochs in der Darmwand) auf. Aus den vorliegenden Daten geht nicht hervor, wie häufig diese Fälle sind. Wenn Sie Magenschmerzen bekommen, die sehr schwerwiegend sind oder sich nicht bessern, brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Die folgenden Nebenwirkungen sind sehr häufig und können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten. Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen erleben, die schwerwiegend ist oder nicht abklingt, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden:

- Abdominaler Schmerz (Magenschmerzen)
- Übelkeit (Krankheitsgefühl)
- Durchfall (Abgang häufiger wässriger Stühle)
- Flatulenz (Blähungen)

Weitere häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Patienten betreffen können, sind:

- Schwindel (schwindlig sein)
- Symptome, wie bei Opioid-Entzug (z. B.: Kältegefühl, Schüttelfrost, laufende Nase, Schweißausbrüche, Gänsehaut, Erröten, beschleunigter Herzschlag).
- Allgemeine Beschwerden an der Injektionsstelle (z.B. Stechen, Brennen, Schmerz, Rötung, Ödem)
- Erbrechen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Relistor aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Relistor enthält**

- Der Wirkstoff ist Methylnaltrexoniumbromid. Jede Durchstechflasche mit 0,6 ml enthält 12 mg Methylnaltrexoniumbromid. 1 ml der Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumcalciumedetat, Glycinhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

### **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**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**  
Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: + 32 2880 6119  
e-mail: benelux@sobi.com

**България**  
PharmaSwiss EOOD  
Тел.: + 359 2 89 52 110

**Česká republika**  
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.  
Tel: + 420 257 222 034  
e-mail: mail.cz@sobi.com

**Danmark**  
Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69  
e-mail: mail.dk@sobi.com

**Deutschland**  
Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 55066760  
e-mail: mail.de@sobi.com

**Eesti**  
PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: +372 6 827 400

**Ελλάδα**  
Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Τηλ: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

**España**  
Swedish Orphan Biovitrum S.L  
Tel: + 34 913 91 35 80  
e-mail: mail.es@sobi.com

**France**  
Swedish Orphan Biovitrum SARL  
Tél: + 33 1 85 78 03 40  
e-mail: mail.fr@sobi.com

**Hrvatska**  
PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**  
Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: +44 1223 891854  
e-mail: mail.uk@sobi.com

**Lietuva**  
PharmaSwiss UAB  
Tel. + 370 5 279 0762

**Luxembourg/Luxemburg**  
Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: +32 2880 6119  
e-mail: benelux@sobi.com

**Magyarország**  
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi  
Fióktelepe  
Tel. +420 257 222 034  
e-mail: mail.hu@sobi.com

**Malta**  
Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Tel: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

**Nederland**  
Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 288 06119  
e-mail: benelux@sobi.com

**Norge**  
Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: +47 66 82 34 00  
e-mail: mail.no@sobi.com

**Österreich**  
Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 55066760  
e-mail: mail.de@sobi.com

**Polska**  
Valeant sp. z o.o. sp. j.  
Tel.: +48 17 865 51 00

**Portugal**  
Swedish Orphan Biovitrum S.L  
Tel: +34 913 91 35 80  
e-mail: mail.es@sobi.com

**România**  
Valeant Pharma SRL  
Tel: +40 374 102 600

**Slovenija**  
PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: + 386 1 2364 700

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69  
e-mail: mail.dk@sobi.com

**Italia**

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Tel: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

**Κύπρος**

M.S. Jacovides & Co Ltd  
Τηλ: + 357 22 0056200

**Latvija**

PharmaSwiss UAB  
Tel: + 371 67502185

**Slovenská republika**

Swedish Orphan Biovitrum o.z.  
Tel: +420 257 222 034  
e-mail: mail.sk@sobi.com

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh./Tel: +358 201 558 840  
e-mail: mail.fi@sobi.com

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: +46 8 697 20 00  
e-mail: mail.se@sobi.com

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: +44 1223 891854  
e-mail: mail.uk@sobi.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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, dem medizinischen Fachpersonal oder Apotheker.

1. Erhalten Sie eine Opioidbehandlung (wie z. B. Morphin oder Codein) 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 (oder mit Ihrer medizinischen Fachkraft oder Apotheker) gesprochen?
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 Arzt, Apotheker oder vom 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

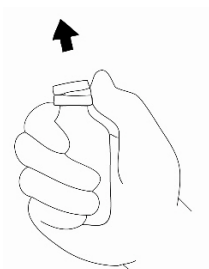
1. Wählen Sie eine ebene, saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche, auf der Sie den Inhalt Ihres Relistor-Kartons ausbreiten können. Stellen Sie sicher, dass Sie genug Zeit haben, um die Injektion abschließen zu können.
2. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser.



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.

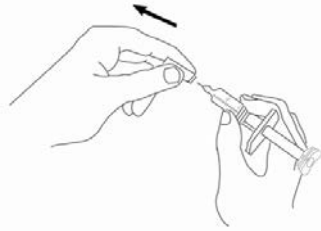
## Schritt 2: Vorbereiten der Injektionsspritze

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.

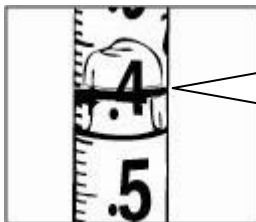
3. Nehmen Sie die Spritze von der Arbeitsfläche. Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand und ziehen Sie die Nadelkappe gerade ab. Legen Sie die Nadelkappe zurück auf die Arbeitsfläche. Berühren Sie die Nadel NICHT bzw. achten Sie darauf, dass sie mit keiner anderen Oberfläche in Berührung kommt.



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. Ihr Arzt, Ihre medizinische Fachkraft oder Ihr Apotheker sagen Ihnen, welche Dosis Ihnen verschrieben wurde und wie oft Sie diese erhalten müssen. Die üblicherweise angewendeten Dosen für Patienten, die eine unterstützende Behandlung wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Dosis wird normalerweise alle 48 Stunden (jeden 2. Tag) als Injektion unter die Haut gegeben.

<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

Bei Patienten mit chronischen Schmerzen (außer Patienten, die eine unterstützende Behandlung wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten) wird die Spritze für die 12 -mg-Dosis Relistor bis zur 0,6 -ml-Markierung gefüllt.



Ziehen Sie den Kolben vorsichtig auf die richtige Markierung (z. B. 0,4 ml) der Spritze zurück, wenn Ihnen 8 mg verordnet wurden.)

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.

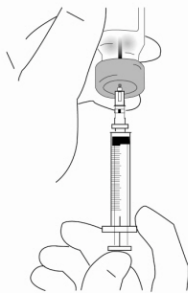


5. Drücken Sie den Spritzenkolben sanft nach unten, um Luft in die Durchstechflasche zu injizieren.

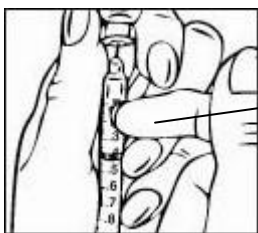


6. Wenn Sie die mitgelieferte Injektionsspritze mit der zurückziehbaren Injektionsnadel verwenden, **DRÜCKEN SIE DEN KOLBEN NICHT VOLLSTÄNDIG NACH UNTEN**. Stellen Sie sicher, dass Sie das Hinunterdrücken des Kolbens anhalten, wenn Sie Widerstand spüren. Wenn Sie den Kolben vollständig nach unten drücken, 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, das medizinische Fachpersonal oder der Apotheker verordnet hat. Eventuell sehen Sie etwas Flüssigkeit oder Luftblasen in der Durchstechflasche, wenn die Spritze richtig gefüllt ist. Dies ist normal.



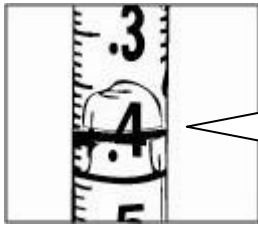
7. Lassen Sie die Nadel noch in der auf dem Kopf stehenden Durchstechflasche stecken und prüfen Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Tippen Sie leicht an die Spritze, sodass eventuelle Luftblasen zur Spritzenspitze aufsteigen; versichern Sie sich, dass Sie noch immer die Durchstechflasche 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.



Klopfen Sie vorsichtig gegen die mit der Spitze nach oben weisende Spritze und drücken Sie etwaige Luftblasen mit dem Kolben heraus.

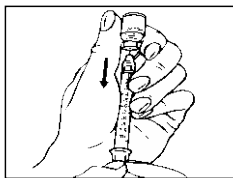


8. Stellen Sie immer sicher, dass die Spritze die korrekte Dosis enthält. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt, Ihre medizinische Fachkraft oder Ihren Apotheker.



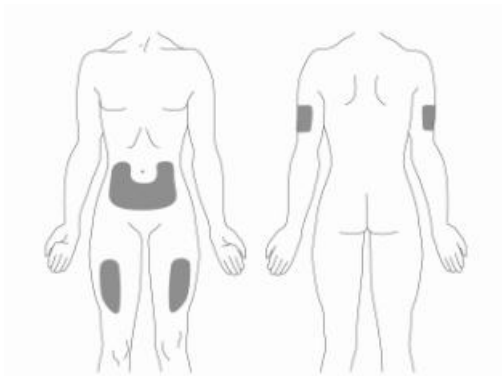
Stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Dosis in der Spritze haben (z. B. 0,4 ml, wenn Ihnen 8 mg verordnet wurden.)

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. Wenn Sie das Arzneimittel in die Spritze aufgezogen haben, muss es innerhalb von 24 Stunden verwendet werden, weil Relistor lichtempfindlich ist und nicht mehr richtig wirkt, wenn es sich länger als 24 Stunden in der Spritze befindet.

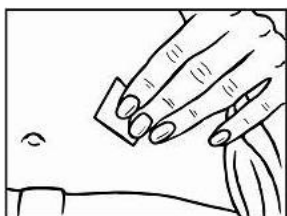


### Schritt 3: Auswählen und Vorbereiten einer Injektionsstelle

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).

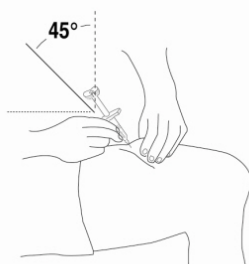


2. Es wird empfohlen, bei jeder Injektion die Stelle zu wechseln. Vermeiden Sie Injektionen an der genau gleichen zuvor benutzten Stelle. Injizieren Sie nicht in Bereiche, an denen die Haut schmerzhaft, verletzt, rot oder verhärtet ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen.
3. Um den 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 Spritzen Spitze 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.



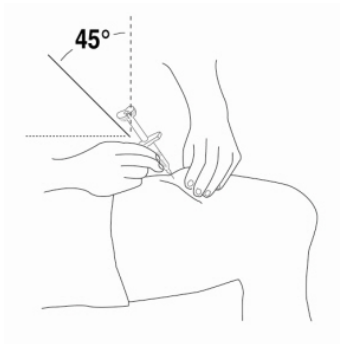
4. Nachdem die Nadel sitzt, lassen Sie die Hautfalte los und drücken Sie den Kolben langsam vollständig nach unten, bis die Spritze leer ist und Sie ein Klicken hören, um Relistor zu injizieren.
5. Wenn Sie ein „Klick“-Geräusch hören ist die gesamte Menge injiziert worden. Die Nadel wird sich automatisch 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-Injektionsspritze 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 Spritzen Spitze 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.

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR 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, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist Relistor und wofür wird es angewendet?**

Relistor enthält den Wirkstoff Methylnaltrexoniumbromid, der die den Darm betreffenden Nebenwirkungen von Opioid-Schmerzmitteln blockiert.

Es behandelt Verstopfung, die durch Arzneimittel gegen mäßige bis starke Schmerzen verursacht wird, sogenannte Opioide (zum Beispiel Morphin oder Codein). Es wird angewendet bei Patienten, wenn andere Arzneimittel gegen Verstopfung, sogenannte Laxanzien, nicht ausreichend geholfen haben. Opioide werden Ihnen von Ihrem Arzt verordnet. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Sie Ihre üblichen Abführmittel weiter einnehmen sollen, wenn Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, oder sie absetzen sollen.

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

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Relistor beachten?**

##### **Relistor darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Methylnaltrexoniumbromid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie oder Ihr Arzt wissen, dass Ihr Darm verschlossen war oder ist oder Ihr Darm in einem Zustand ist, der eine sofortige Operation erforderlich macht (was von Ihrem Arzt diagnostiziert werden muss).

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Relistor anwenden.

- Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde Magensymptome haben, denn diese Symptome könnten Anzeichen dafür sein, dass sich ein Loch in der Darmwand bildet (Darmperforation). Siehe Abschnitt 4.
- wenn Sie eine schwere Leber- oder Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie Morbus Crohn haben oder an Magen-Darm-Geschwüren leiden.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bei Übelkeit und Erbrechen, wenn Sie Schüttelfrost, Schweißausbrüche oder Bauchschmerzen haben und/oder einen schnellen Herzschlag unmittelbar nach der Gabe von Relistor feststellen.
- 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 Magenschmerzen, Übelkeit 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, da dieses Arzneimittel in diesen Fällen mit Vorsicht anzuwenden ist.
- Wenn Sie eine unterstützende Behandlung wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, dann wird dieses Arzneimittel nur für einen begrenzten Zeitraum, in der Regel weniger als 4 Monate, angewendet.
- Daher sollte dieses Arzneimittel 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.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, weil die möglichen Risiken und der Nutzen bei dieser Patientengruppe nicht bekannt sind.

### **Anwendung von Relistor zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Auswirkungen von Methylnaltrexoniumbromid bei Schwangeren sind nicht bekannt. Daher wird die Anwendung von Relistor während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Relistor während der Schwangerschaft anwenden können.

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

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Schwindel ist eine häufige Nebenwirkung dieses Medikaments. Dies kann Auswirkungen auf Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen und Maschinen zu bedienen, 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 dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Patienten mit chronischen, Schmerzen (außer Patienten, die eine unterstützende Behandlung wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten) beträgt 12 mg Methylaltreroniumbromid (0,6 ml Lösung) und wird bei Bedarf als Injektion unter die Haut gegeben. Die Behandlung erfolgt mindestens 4 Mal pro Woche und kann auch bis zu einmal täglich (7 Mal pro Woche) angewendet werden.

Die 8 mg-Fertigspritze wird nur dann zur Behandlung dieser Patienten angewendet, wenn die Dosis wegen eines anderen medizinischen Problems reduziert werden muss.

Die empfohlene Dosis bei Patienten, die eine unterstützende Behandlung wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, beträgt 8 mg Methylaltreroniumbromid (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 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.

Dieses Arzneimittel 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 diesem Arzneimittel 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. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben

#### **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 dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

Unter Patienten, die Relistor anwendeten, traten Fälle von Darmperforation (Auftreten eines Lochs in der Darmwand) auf. Aus den vorliegenden Daten geht nicht hervor, wie häufig diese Fälle sind. Wenn Sie Magenschmerzen bekommen, die sehr schwerwiegend sind oder sich nicht bessern, brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Die folgenden Nebenwirkungen sind sehr häufig und können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten. Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen erleben, die schwerwiegend ist oder nicht abklingt, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden:

- Abdominaler Schmerz (Magenschmerzen)
- Übelkeit (Krankheitsgefühl)
- Durchfall (Abgang häufiger wässriger Stühle)
- Flatulenz (Blähungen)

Weitere häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Patienten betreffen können, sind:

- Schwindel (schwindlig sein)
- Symptome, wie bei Opioid-Entzug (z. B.: Kältegefühl, Schüttelfrost, laufende Nase, Schweißausbrüche, Gänsehaut, Erröten, beschleunigter Herzschlag).
- Allgemeine Beschwerden an der Injektionsstelle (z.B. Stechen, Brennen, Schmerz, Rötung, Ödem)
- Erbrechen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Relistor aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel, dem Deckel des Einsatzes und dem Etikett der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Relistor enthält

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

### 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

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

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **België/Belgique/Belgien**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: + 32 2880 6119  
e-mail: benelux@sobi.com

#### **Lietuva**

PharmaSwiss UAB  
Tel. + 370 5 279 0762

#### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: + 359 2 89 52 110

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: +32 2880 6119  
e-mail: benelux@sobi.com

#### **Česká republika**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

#### **Magyarország**

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi



Tel: + 420 257 222 034  
e-mail: mail.cz@sobi.com

#### **Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69  
e-mail: mail.dk@sobi.com

#### **Deutschland**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 55066760  
e-mail: mail.de@sobi.com

#### **Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: +372 6 827 400

#### **Ελλάδα**

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Τηλ: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

#### **España**

Swedish Orphan Biovitrum S.L  
Tel: + 34 913 91 35 80  
e-mail: mail.es@sobi.com

#### **France**

Swedish Orphan Biovitrum SARL  
Tél: + 33 1 85 78 03 40  
e-mail: mail.fr@sobi.com

#### **Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 1 6311 833

#### **Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: ++44 1223 891854  
e-mail: mail.uk@sobi.com

#### **Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69  
e-mail: mail.dk@sobi.com

#### **Italia**

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Tel: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

#### **Κύπρος**

M.S. Jacovides & Co Ltd

Fióktelepe  
Tel. +420 257 222 034  
e-mail: mail.hu@sobi.com

#### **Malta**

Swedish Orphan Biovitrum S.r.l.  
Tel: +39 0521 19 111  
e-mail: mail.it@sobi.com

#### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 288 06119  
e-mail: benelux@sobi.com

#### **Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: +47 66 82 34 00  
e-mail: mail.no@sobi.com

#### **Österreich**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 55066760  
e-mail: mail.de@sobi.com

#### **Polska**

Valeant sp. z o.o. sp. j.  
Tel.: +48 17 865 51 00

#### **Portugal**

Swedish Orphan Biovitrum S.L  
Tel: +34 913 91 35 80  
e-mail: mail.es@sobi.com

#### **România**

Valeant Pharma SRL  
Tel: +40 374 102 600

#### **Slovenija**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: + 386 1 2364 700

#### **Slovenská republika**

Swedish Orphan Biovitrum o.z.  
Tel: +420 257 222 034  
e-mail: mail.sk@sobi.com

#### **Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh./Tel: +358 201 558 840  
e-mail: mail.fi@sobi.com

#### **Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Τηλ: + 357 22 0056200

Tel: +46 8 697 20 00

e-mail: mail.se@sobi.com

### **Latvija**

PharmaSwiss UAB

Tel: + 371 67502185

### **United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd

Tel: +44 1223 891854

e-mail: mail.uk@sobi.com

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

1. Erhalten Sie eine Opioidbehandlung (z.B. Morphin oder Codein) 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 (oder Ihrem Apotheker oder Ihrer medizinischen Fachkraft) gesprochen?
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.

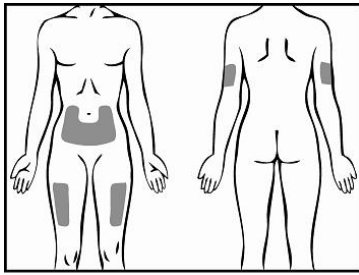


4. Stellen Sie sicher, dass die Lösung in der Durchstechflasche klar und farblos bis hellgelb ist sowie keine Ausflockungen oder Partikel enthält. Falls das nicht so ist, verwenden Sie die Fertigspritze nicht und fragen Sie Ihr Pflegepersonal, Ihren Arzt oder Ihren Apotheker.
5. Halten Sie den Spritzenkörper 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.

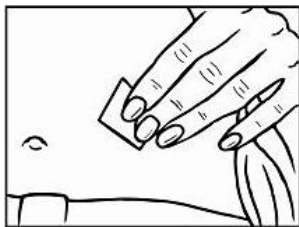


### **Schritt 2: Auswählen und Vorbereiten einer Injektionsstelle**

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. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie sie trocknen. **BERÜHREN SIE DIESEN BEREICH VOR DER INJEKTION NICHT MEHR.**



### Schritt 3: Fertigspritze

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



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



3. 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.

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen**  
**für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu dem PSUR für *methylnaltrexone bromide* zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

### Gastrointestinale Perforation

Die gastrointestinale Perforation ist eine schwere und möglicherweise tödlich verlaufende unerwünschte Nebenwirkung, die bereits in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Relistor beschrieben wird. Ein weiterer Fall intestinaler Perforation trat innerhalb des Berichtszeitraumes auf. Um die Sicherheitsbedenken angemessen widerzuspiegeln, wurde der Wortlaut der Gegenanzeigen geändert und Patienten mit erhöhtem Risiko für eine rezidivierende gastrointestinale Obstruktion aufgrund der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation zusätzlich erfasst. Zudem wurden Warnhinweise zum Risiko einer gastrointestinalen Perforation bei Patienten mit peritonealen Metastasen, infiltrierenden gastrointestinalen Malignomen, Morbus Crohn und Divertikulitis hinzugefügt.

### Opioid-Entzugssyndrom

Ebenso traten im Berichtszeitraum fünf schwere und drei weniger gravierende Fälle eines Opioid-Entzugssyndroms auf. 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.

Im Hinblick auf die Daten, die in den bewerteten Unbedenklichkeitsberichten (PSURs) vorgelegt wurden, hält der PRAC die Änderungen in der Produktinformation der Arzneimittel, die Methylnaltrexoniumbromid enthalten, für gerechtfertigt.

Das CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Methylnaltrexonebromid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Methylnaltrexonebromid enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.