



Pfizer Pharma GmbH

Linkstraße 10 | 10785 Berlin
Postfach 61 01 94 | 10922 Berlin
Telefon 030 / 55 00 55 - 01

Berlin, 09.09.2010

Wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit 06. September 2010

Mitteilung über Berichte nach Markteinführung zum Auftreten von gastrointestinalen Perforationen bei Patienten, die RELISTOR® (Methylnaltrexoniumbromid) zur subkutanen Injektion erhielten

Sehr geehrte Damen und Herren,

Pfizer Pharma GmbH als lokaler Repräsentant der Wyeth Europa Limited¹ möchte Sie über wichtige neue Informationen hinsichtlich RELISTOR® (Methylnaltrexoniumbromid) zur subkutanen Injektion informieren.

Zusammenfassung

Nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation bei Patienten berichtet, die Relistor erhielten. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Folgendes beachten:

- Relistor soll bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Läsionen des Gastrointestinaltrakts nur mit Vorsicht angewendet werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde abdominale Symptome unverzüglich mitzuteilen.

Weitere Informationen

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

Weltweit wurden bis zum 31. März 2010 10 medizinisch bestätigte Fälle von Darmperforation gemeldet. Aufgrund der schwerwiegenden Natur dieser Ereignisse wurde die folgende Information in Abschnitt 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation ergänzt:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der Zeit nach Zulassungserteilung wurden bei Patienten, die Relistor anwenden, Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Obwohl die Patienten medizinische

¹Wyeth ist ein 100%-prozentiges Tochterunternehmen im Gesamtbesitz der Pfizer Inc. Die Integration der örtlichen Wyeth- und Pfizer-Rechtsträger kann in manchen Zuständigkeitsbereichen noch in Durchführung sein oder zur Durchführung anstehen.

Konditionen hatten, die mit lokalisierter oder diffuser Verminderung der strukturellen Wandintegrität im Gastrointestinaltrakt in Verbindung stehen können (z. B. Krebs, peptische Ulzerationen, Pseudo-Obstruktionen), kann die Anwendung von Relistor zu diesen Ereignissen beigetragen haben.

**Wenden Sie Relistor nur mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Läsionen des Gastrointestinaltrakts an.
Weisen Sie die Patienten an, schwere, anhaltende und/oder sich verschlechternde abdominale Symptome unverzüglich mitzuteilen.**

4.8 Nebenwirkungen

Erfahrungen nach Markteinführung

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

Die überarbeitete Fachinformation finden Sie in der Anlage.

Aufforderung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten die Relistor erhalten haben an:

Pfizer Pharma GmbH, Abt. Arzneimittelsicherheit, Wienburgstr. 207, 48159 Münster, Fax: 0251-204-2060, Email: Arzneimittelsicherheit@wyeth.com

oder an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt Georg Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Fax-Nr.: 0228/207-5207 oder elektronisch über das Internet: www.bfarm.de/Pharmakovigilanz/Fomulare

Information zur Kommunikation

Dieser Brief wird an alle entsprechend qualifizierten Fachleute im Bereich palliative Versorgung versendet.

Diese Information wurde mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt.

Falls Sie weitere Informationen benötigen, kontaktieren Sie bitte

Pfizer Pharma GmbH
Linkstraße 10
D-10875 Berlin
Tel.: 030 / 55 00 55 - 01
Fax: 030 / 55 00 54 – 99999
E-Mail: info@pfizer.de

Mit freundlichen Grüßen



ppa. Dr. med. M. Warmbold
Vice President Medical
Pfizer Pharma GmbH



ppa. PD Dr. med. Peter-Andreas Löschmann
Medical Director
BU Specialty Care

Anlage: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC))

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 ml Lösung enthält 20 mg Methylnaltrexoniumbromid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nur für Erwachsene.

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

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

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

Die Patienten dürfen nur dann nacheinander zwei 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 erhalten. Das Injektionsvolumen für diese Patienten sollte wie folgt berechnet werden:

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

Relistor wird als subkutane Injektion gegeben.

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

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

Relistor kann ohne Rücksicht auf Nahrungsmittel injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Das Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungspotential, bezogen auf organische Kationen-Transporter („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 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 potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Relistor sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Abdominaler Schmerz, Übelkeit, Durchfall, Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erfahrungen nach Markteinführung

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsmechanismus

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Patienten unter palliativer Behandlung wurde in zwei randomisierten, doppel-blinden und Plazebo-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 Primär Diagnosen schlossen „Endstadium einer COPD/Emphysem“, „kardiovaskuläre Erkrankung/Herzversagen“, „Morbus Alzheimer/Demenz“, „HIV/AIDS“ oder andere „fortgeschrittene Krankheiten“ ein. Vor dem Screening hatten die Patienten eine Opioid-induzierte Obstipation, definiert als entweder < 3-mal Stuhlgang in der vorhergehenden Woche oder keinen Stuhlgang über > 2 Tage.

Studie 301 verglich Methylnaltrexoniumbromid als eine einzelne, doppelblinde, subkutane Dosis von 0,15 mg/kg oder 0,3 mg/kg gegen Plazebo. Der doppelblinden Dosis folgte eine 4-wöchige unverblindete Periode, in der Methylnaltrexoniumbromid nach Bedarf, jedoch nicht öfter als 1 Dosis innerhalb einer 24-stündigen Phase, verwendet werden konnte. Während beider Studienabschnitte behielten die Patienten ihre üblichen abführenden Maßnahmen bei. Insgesamt wurden 154 Patienten (0,15 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg, n = 47; 0,3 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg, n = 55; oder Plazebo, n = 52) im doppel-blinden Abschnitt behandelt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfall-Behandlung 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 zweiten Tag über 2 Wochen gegen Placebo. Während der ersten Woche (Tage 1, 3, 5, 7) erhielten die Patienten entweder 0,15 mg Methylnaltrexoniumbromid/kg oder Placebo. In der zweiten 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 Notfall-Behandlung 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 Notfall-Behandlung innerhalb von 4 Stunden nach der ersten Dosis des Studienarzneimittels oder Anteil der Patienten mit einer Darmentleerung ohne Notfall-Behandlung 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 ersten 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 zweiwöchigen, doppel-blinden Phase gleich blieb.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid wurde 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 - 39 Tagen) angewandt.

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

In diesen Studien gab es bei Methylnaltrexoniumbromid-behandelten Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Opioid-Dosis zum Ausgangszeitpunkt und dem Ansprechen (Darmentleerung). Außerdem veränderte sich die mediane tägliche Opioid-Dosis 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 Positiv-Kontrolle (oral gegebenes Moxifloxacin, 400 mg) kein Signal einer QT/QTc-Verlängerung oder irgendein Hinweis auf einen anderen Effekt auf sekundäre EKG-Parameter oder die Morphologie der Wellenform entdeckt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Methylnaltrexoniumbromid wird, ausgehend von der Menge an Methylnaltrexoniumbromid-Metaboliten, die man in Exkrementen wieder findet, 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 Methylalntrexoniumbromid erhielten, hatten Nierenfunktionsstörungen einen merklichen Einfluss auf die renale Ausscheidung von Methylalntrexoniumbromid. Die renale Ausscheidung von Methylalntrexoniumbromid nahm mit zunehmendem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung ab. Schwere Nierenfunktionsstörungen erniedrigten die renale Ausscheidung von Methylalntrexoniumbromid um das 8- bis 9-fache, was die Gesamtexposition an Methylalntrexoniumbromid (AUC) jedoch nur auf das Zweifache erhöhte. C_{max} änderte sich nicht signifikant. An Patienten mit Dialyse-pflichtiger 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 Gewichtsereich von 38 bis 114 kg betrug 179 (Bereich 139 – 240) ng•h/ml. Diese Exposition kann für die Dosis von 0,15 mg/kg mit einer Dosisadjustierung auf der Basis von Gewichtsereichen 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 - 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 - 0,13) mg/kg bzw. 0,16 (Bereich 0,19 - 0,11) mg/kg entspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Methylnaltrexoniumbromid wird über die Milch säugender Ratten ausgeschieden.

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

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

Karzinogenitätsstudien wurden mit Relistor nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Natriumcalciumedetat

Glycinhydrochlorid

Wasser für Injektionszwecke

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem Aufziehen in die Injektionspritze:

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Zur Aufbewahrung des Arzneimittels in der Spritze siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Durchstechflasche enthält 0,6 ml Injektionslösung.

Die Ausführungen von Relistor sind:

1 Durchstechflasche mit Injektionslösung

2 Durchstechflaschen mit Injektionslösung

2 sterile 1 ml-Injektionspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel

4 Alkoholtupfer

7 Durchstechflaschen mit Injektionslösung

7 sterile 1 ml-Injektionspritzen mit zurückziehbarer Injektionsnadel

14 Alkoholtupfer

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wyeth Europa Ltd.

Huntercombe Lane South

Taplow, Maidenhead

Berks

SL6 0PH

UK

Tel.: +441628 604 377

FAX +441628 666 368

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

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