

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 12 mg/0,6 ml oplossing voor injectie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon van 0,6 ml bevat 12 mg methylnaltrexonbromide.  
Eén ml oplossing bevat 20 mg methylnaltrexonbromide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Steriele, heldere oplossing, kleurloos tot lichtgeel, absoluut vrij van zichtbare deeltjes.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende was.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Alleen voor volwassenen

Relistor dient te worden toegevoegd om direct een complete defaecatie op te wekken indien gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende effect gehad heeft.

De aanbevolen dosis methylnaltrexonbromide is 8 mg (0,4 ml Relistor) (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 38 – 61 kg) of 12 mg (0,6 ml Relistor) (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 62 – 114 kg).

Het gebruikelijke toedieningsschema is om de andere dag een enkele dosis. Doses kunnen, naar gelang de klinische behoefte, ook met langere tussenpozen toegediend worden.

Patiënten mogen alleen twee opeenvolgende doses met een tussenperiode van 24 uur krijgen als er geen reactie (defaecatie) op de dosis van de dag daarvoor heeft plaatsgevonden.

Patiënten van wie het lichaamsgewicht buiten het bereik valt, dienen met 0,15 mg/kg gedoseerd te worden. Het injectievolume voor deze patiënten dient als volgt te worden berekend:

Dosis (ml) = lichaamsgewicht van de patiënt (kg) x 0,0075

Nierpatiënten

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min), dient de dosis van methylnaltrexonbromide verlaagd te worden van 12 mg tot 8 mg (0,4 ml Relistor) voor patiënten met een gewicht van 62 tot 114 kg, of van 0,15 mg/kg tot 0,075 mg/kg voor patiënten van wie het

gewicht buiten de 62 tot 114 kg valt (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met nierinsufficiëntie in een terminaal stadium die gedialyseerd worden en daarom wordt Relistor niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is geen aanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse C), en daarom wordt Relistor niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### Kinderen

Er is geen ervaring bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 5.2). Daarom dient methylnaltrexon niet bij kinderen te worden gebruikt totdat verdere gegevens beschikbaar komen.

#### Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing op basis van leeftijd aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### Toediening

Relistor wordt toegediend als een subcutane injectie.

Het wordt aanbevolen om de injectieplaatsen te roteren. Het wordt niet aanbevolen om te injecteren op plaatsen waar de huid kwetsbaar, beschadigd, rood of hard. Plaatsen met littekens of striae dienen te worden vermeden.

De drie gebieden van het lichaam die worden aanbevolen voor injectie van Relistor zijn de bovenbenen, buik en bovenarmen.

Relistor kan onafhankelijk van voedsel worden geïnjecteerd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Het gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met bekende of vermoede mechanische gastro-intestinale obstructie of acute buik is gecontraïndiceerd.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De werking van methylnaltrexonbromide is onderzocht bij patiënten met opioïd-geïnduceerde obstipatie. Daarom dient Relistor niet te worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met obstipatie die niet door opioïden wordt veroorzaakt. Als tijdens de behandeling ernstige of aanhoudende diarree optreedt, dient patiënten geadviseerd te worden de behandeling met Relistor niet voort te zetten en hun arts te raadplegen.

Gegevens uit klinisch onderzoek wijzen uit dat behandeling met methylnaltrexonbromide kan resulteren in het snel optreden van een defaecatie (gemiddeld binnen 30 tot 60 minuten).

In klinisch onderzoek is behandeling met methylnaltrexonbromide langer dan 4 maanden niet onderzocht en daarom dient het alleen gedurende een beperkte periode gebruikt te worden (zie rubriek 5.2).

Relistor dient alleen gebruikt te worden bij patiënten die palliatieve zorg krijgen. Het wordt toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling met laxantia

Relistor wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie of met end-stage nierinsufficiëntie die dialyse vereist (zie rubriek 4.2).

Gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met colostomie, peritoneale katheter, actieve diverticulaire aandoening of fecale impactie is niet onderzocht. Daarom dient Relistor alleen met voorzichtigheid te worden toegediend aan deze patiënten.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Methylnaltrexon heeft geen effect op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die door cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen gemetaboliseerd worden. Methylnaltrexon wordt minimaal gemetaboliseerd door CYP iso-enzymen. *In vitro* onderzoeken naar het metabolisme doen vermoeden dat methylnaltrexon de activiteit van CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 niet remt, terwijl het een zwakke remmer is van het metabolisme van een substraat van het type CYP2D6. In een klinisch geneesmiddeleninteractie-onderzoek bij gezonde volwassen mannen, beïnvloedde een subcutane dosis van 0,3 mg/kg methylnaltrexon het metabolisme van dextromethorfan, een CYP2D6-substraat, niet significant.

De organische kationtransporteur(OCT)-gerelateerde geneesmiddel-geneesmiddelinteractiepotentieel tussen methylnaltrexon en een OCT remmer werd bij 18 gezonde personen onderzocht door de enkele-dosis farmacokinetische profielen van methylnaltrexon te vergelijken voor en na meervoudige doses cimetidine 400 mg. De renale klaring van methylnaltrexon nam af na toediening van meervoudige doses cimetidine (van 31 l/u tot 18 l/u). Echter, dit resulteerde in een kleine verlaging van de totale klaring (van 107 l/u tot 95 l/u). Met als gevolg dat geen belangrijke verandering in de AUC van methylnaltrexon in aanvulling op de  $C_{max}$  werd waargenomen voor en na toediening meervoudige doses cimetidine.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van methylnaltrexonbromide bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge doses (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Relistor dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

##### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of methylnaltrexonbromide in de humane moedermelk wordt uitgescheiden. Dierstudies hebben aangetoond dat methylnaltrexonbromide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een beslissing om of de borstvoeding voort te zetten/te discontinueren of de behandeling met Relistor voort te zetten/te discontinueren dient te worden gemaakt, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Relistor voor de vrouw.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, als een zuiver perifeer werkzame opioïdantagonist, is de kans dat methylnaltrexon dergelijke activiteiten zal beïnvloeden klein. Duizeligheid kan optreden en dat kan een effect hebben op de rijvaardigheid en het gebruik van machines (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest gerapporteerde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen bij alle patiënten die aan methylnaltrexonbromide zijn blootgesteld tijdens alle fasen van placebogecontroleerd onderzoek waren buikpijn, misselijkheid, diarree en flatulentie. In het algemeen waren deze reacties licht tot matig van aard.

De bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: Duizeligheid

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Zeer vaak: Buikpijn, misselijkheid, flatulentie, diarree.

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Vaak: Reacties op de plaats van injectie (bv. steken, branderigheid, pijn, roodheid, oedeem)

## **4.9 Overdosering**

Tijdens klinisch onderzoek zijn er geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd orthostatische hypotensie waargenomen in relatie tot een intraveneus toegediende bolusdosis van 0,64 mg/kg.

Als een overdosis optreedt, dienen tekenen en symptomen van orthostatische hypotensie gecontroleerd te worden en aan een arts gemeld te worden. Behandeling dient zo nodig te worden geïnitieerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: {categorie}, ATC-code: nog niet toegekend.

#### *Werkingsmechanisme*

Methylnaltrexonbromide is een selectieve antagonist van de opioïdbinding op de mu-receptor. *In vitro* studies hebben aangetoond dat methylnaltrexon een mu-opioïdreceptorantagonist is (remmingsconstante  $[K_i] = 28$  nM), met 8-voudig minder potentie voor kappa-opioïdreceptoren ( $K_i = 230$  nM) en veel lagere affiniteit voor delta-opioïdreceptoren.

Omdat het een quaternair amine is, is de mogelijkheid van methylnaltrexon om de bloed-hersenbarrière te passeren beperkt. Dit geeft methylnaltrexon de gelegenheid om in weefsels als het maagdarmlkanaal te functioneren als een perifeer werkende mu-opioïdantagonist, zonder beïnvloeding van de opioïdgedeelde analgetische effecten op het centrale zenuwstelsel.

#### *Klinische effectiviteit en veiligheid*

De werkzaamheid en veiligheid van methylnaltrexonbromide bij de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten die palliatieve zorg krijgen, werd aangetoond in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. In deze studies was de mediane leeftijd 68 jaar (bereik 21-100); 51% was vrouw. In beide onderzoeken hadden de patiënten gevorderde terminale ziekten en een beperkte levensverwachting. De meerderheid had een primaire diagnose van onbehandelbare kanker; andere primaire diagnoses omvatten COPD/emfyseem in een terminaal stadium, cardiovasculaire ziekte/hartfalen, ziekte van Alzheimer/dementie, HIV/AIDS of andere gevorderde ziekten. Voorafgaand aan selectie, hadden patiënten opioïd-geïnduceerde obstipatie gedefinieerd als ofwel  $< 3$  defecaties in de voorafgaande week of geen defecaties gedurende  $> 2$  dagen.

Studie 301 vergeleek methylnaltrexonbromide toegediend als een enkele, dubbelblinde, subcutane dosis 0,15 mg/kg, of Relistor 0,3 mg/kg versus placebo. De dubbelblinde dosis werd gevolgd door een open-label, 4 weken durende doseringsperiode, waarin methylnaltrexonbromide indien nodig gebuikt

kon worden, niet vaker dan 1 dosis per 24-uursperiode. Gedurende beide onderzoeksperioden, behielden patiënten hun gebruikelijke laxeringsregime. In totaal namen 154 patiënten deel en werden behandeld gedurende de dubbelblinde periode (methylnaltrexonbromide 0,15 mg/kg, n=47 methylnaltrexonbromide 0,3 mg/kg, n=55, placebo, n=52). Het primaire eindpunt was de hoeveelheid patiënten die binnen 4 uur na de dubbelblinde studiemedicatie een complete defaecatie hadden zonder gebruik te maken van een rescue-middel. Met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten hadden een significant hogere mate van defecatierepons binnen 4 uur na de dubbelblinde dosis (62% voor 0,15 mg/kg en 58% voor 0,3 mg/kg) dan patiënten die met placebo waren behandeld (14%);  $p < 0,0001$  voor elke dosis versus placebo.

Studie 302 vergeleek dubbelblind, subcutane doses van methylnaltrexonbromide, om de andere dag toegediend gedurende 2 weken, versus placebo. Gedurende de eerste week (dag 1, 3, 5, 7) kregen patiënten ofwel 0,15 mg/kg methylnaltrexonbromide of placebo. In de tweede week kon de aan de patiënt toegekende dosis verhoogd worden tot 0,3 mg/kg als de patiënt 2 of minder rescuemiddelvrije defecaties tot op dag 8 had gehad. De aan een patiënt voorgeschreven dosis kon op elk moment worden verminderd op basis van verdraagbaarheid. Gegevens van 133 patiënten (62 methylnaltrexonbromide, 71 placebo) werden geanalyseerd. Er waren 2 primaire eindpunten: proportie van patiënten met een defaecatie zonder rescue-middel binnen 4 uur na de eerste dosis van studiemedicatie en proportie van patiënten met een defaecatie zonder rescue-middel binnen 4 uur na ten minste 2 van de eerste 4 doses Relistor.

Met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten hadden een hogere defecatiegraad binnen 4 uur van de eerste dosis (48%) dan de met placebo behandelde patiënten (16%);  $p < 0,0001$  (Afbeelding 1). Met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten hadden ook significant hogere mate van defaecatie binnen 4 uur na ten minste 2 van de eerste 4 doses (52%) dan de met placebo behandelde patiënten (9%);  $p < 0,0001$ . De consistentie van de ontlasting was niet significant verbeterd bij patiënten die aan het begin al zachte ontlasting hadden.

In beide onderzoeken was er geen bewijs om onderscheidende effecten te veronderstellen van leeftijd of geslacht op de veiligheid of effectiviteit. Het effect op ras kon niet geanalyseerd worden omdat de studiepopulatie voornamelijk blank was (88%).

De duur van het effect werd aangetoond in studie 302, waarin de defecatiegraad consistent was van dosis 1 tot en met dosis 7 gedurende de 2 weken durende, dubbelblinde periode.

De werkzaamheid en veiligheid van methylnaltrexonbromide werden ook aangetoond in een open-label behandeling toegediend vanaf Dag 2 tot en met Week 4 in studie 301 en in twee open-label verlengde onderzoeken (301EXT en 302EXT) waarin methylnaltrexonbromide werd gegeven indien nodig tot 4 maanden (slechts 8 patiënten tot op dit punt). Een totaal van 136, 21 en 82 patiënten ontvingen ten minste een open-label dosis in respectievelijk onderzoeken 301, 301EXT en 302EXT. Relistor werd elke 3,2 dagen toegediend (mediaan doseringsinterval met een bereik van 1-39 dagen).

De mate van defaecatie werd behouden gedurende de verlengingsstudies bij die patiënten die de behandeling voortzetten.

Er was geen significante relatie tussen de opioïdbasisdosis en de mate van defecatierepons bij met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten bij deze studies. Daarbij varieerde de mediane dagelijkse opioïddosis niet in belangrijke mate tussen de met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten en de met placebo behandelde patiënten. Er waren geen klinisch relevante wijzigingen in pijnscores ten opzichte van basiswaarden bij ofwel de met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten of de met placebo behandelde patiënten.

#### *Effect op cardiale repolarisatie*

In een dubbelblind, gerandomiseerd, parallelgroep ECG-onderzoek van enkelvoudige, subcutane doses methylnaltrexonbromide (0,15, 0,30 en 0,50 mg/kg) bij 207 gezonde vrijwilligers, werd geen teken van QT/QTc-verlenging of enig bewijs van een effect op secundaire ECG parameters of golfvormige morfologie waargenomen in vergelijking tot placebo en een positieve controle (orale toediening van 400 mg moxifloxacin).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie:*

Methylnaltrexonbromide wordt snel geabsorbeerd, piekplasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) worden ongeveer 0,5 uur na subcutane toediening bereikt. De  $C_{max}$  en oppervlakte-onder-de-tijdcurve (AUC) neemt toe met dosistoename van 0,15 mg/kg tot 0,5 mg/kg op een dosisproportionele wijze. De absolute biologische beschikbaarheid van een subcutane dosis van 0,30 mg/kg versus een intraveneuze dosis van 0,30 mg/kg is 82%.

### *Distributie:*

Methylnaltrexon ondergaat een matige weefselverdeling. Het distributievolume op steady-state ( $V_{ss}$ ) bedraagt ongeveer 1,1 l/kg. Methylnaltrexon wordt minimaal aan humane plasma-eiwitten gebonden (11,0% tot 15,3%) zoals bepaald door evenwichtsdialyse.

### *Metabolisme:*

Methylnaltrexon wordt bij de mens in geringe mate gemetaboliseerd gebaseerd op de hoeveelheid methylnaltrexonmetabolieten verkregen uit excreten. Omzetting naar methyl-6-naltrexol-isomeren en methylnaltrexonsulfaat lijkt de primaire metaboliseroute te zijn. Elk van de methyl-6-naltrexol isomeren heeft wat minder antagonistactiviteit dan de oorspronkelijke verbinding en is weinig aanwezig in plasma (ongeveer 8% van de geneesmiddelgerelateerde materialen).

Methylnaltrexonsulfaat is een inactieve metaboliet die in plasma aanwezig is op een niveau van ongeveer 25% van geneesmiddelgerelateerde materialen. N-demethylatie van methylnaltrexon om naltrexon te produceren is niet significant, slechts 0,06% van de toegediende dosis.

### *Excretie:*

Methylnaltrexon wordt voornamelijk als onveranderd actief bestanddeel uitgescheiden. Ongeveer de helft van de dosis wordt in de urine uitgescheiden en iets minder in de feces. De terminale eliminatie-halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is ongeveer 8 uur.

### *Speciale populaties*

#### Leverinsufficiëntie

Het effect van lichte en matige leverinsufficiëntie op de systemische blootstelling aan methylnaltrexon is bij 8 personen onderzocht, elk met Child-Pugh Klasse A en B, in vergelijking tot gezonde personen. De resultaten toonden geen effect van betekenis van leverinsufficiëntie op de AUC of  $C_{max}$  van methylnaltrexon. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van methylnaltrexon is niet onderzocht.

#### Nierinsufficiëntie

In een onderzoek bij vrijwilligers met variërende gradaties van nierinsufficiëntie die een enkele dosis van 0,30 mg/kg methylnaltrexonbromide ontvingen, had de nierinsufficiëntie een duidelijk effect op de renale uitscheiding van methylnaltrexon. De klaring door de nieren van methylnaltrexon verminderde met een toenemende mate van nierinsufficiëntie. Ernstige nierinsufficiëntie gaf een 8- tot 9-voudige vermindering van de renale klaring van methylnaltrexon; echter, dit had slechts een 2-voudige toename van de totale blootstelling (AUC) aan methylnaltrexon tot gevolg. De  $C_{max}$  werd niet significant gewijzigd. Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie in een terminaal stadium die dialyse vereist.

#### Kinderen

Er is geen onderzoek bij kinderen uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

#### Ouderen

In een onderzoek waarbij de farmacokinetische profielen werden vergeleken na enkelvoudige en meervoudige dosis van intraveneus methylnaltrexon in een dosis van 24 mg tussen gezonde, jonge (18 tot 45 jaar n=10) personen en ouderen (65 jaar en ouder n=10), was het leeftijdseffect op de blootstelling aan methylnaltrexon minimaal. De gemiddelde steady-state  $C_{max}$  en AUC bij ouderen

waren 545 ng/ml en 412 ng•u/ml, respectievelijk ongeveer 8,1% en 20% groter dan die voor jongere personen. Daarom wordt op basis van leeftijd geen dosisaanpassing aanbevolen.

#### Geslacht

Er zijn geen duidelijke geslachtsverschillen waargenomen.

#### Gewicht

Een geïntegreerde analyse van farmacokinetische gegevens van gezonde personen toonde aan dat methylnaltrexon mg/kg dosis-aangepaste blootstelling toenam met toename van het lichaamsgewicht. De gemiddelde blootstelling aan methylnaltrexon van 0,15 mg/kg over een gewichtsbereik van 38 tot 114 kg was 179 (bereik=139-240) ng•h/ml. Deze blootstelling voor de 0,15 mg/kg dosis kan bereikt worden met een op gewichtsbereik gebaseerde dosisaanpassing met een dosis van 8 mg voor lichaamsgewicht van 38 tot minder dan 62 kg en een dosis van 12 mg voor lichaamsgewicht van 62 tot 114 kg. Dit leverde een gemiddelde blootstelling op van 187 (bereik=148-220) ng•h/ml. Bovendien toonde de analyse aan dat de 8 mg dosering voor lichaamsgewicht van 38 tot minder dan 62 kg en een dosis van 12 mg voor een lichaamsgewicht van 62 tot 114 kg overeenkwam met gemiddelde doses van 0,16 (bereik=0,21-0,13) mg/kg en 0,16 (bereik=0,19-0,11) mg/kg respectievelijk, gebaseerd op de verdeling van patiënten naar lichaamsgewicht die in studies 301 en 302 deelnamen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit en genotoxiciteit. Cardiale effecten werden waargenomen in enkele niet-klinische onderzoeken bij honden (verlenging van actiepotentialen in de vezels van Purkinje of verlenging van het QTc-interval). Het mechanisme van dit effect is onbekend, echter het 'human cardiac potassium ion channel' (hERG) schijnt hier niet bij betrokken te zijn.

Subcutane injecties met Relistor van 150 mg/kg/dag verminderden de fertiliteit bij ratten. Doses tot 25 mg/kg/dag (18 keer de blootstelling [AUC] bij de mens met een subcutane dosis van 0,3 mg/kg) hadden geen effect op de fertiliteit of algehele reproductieve prestatie.

Er was geen bewijs voor teratogeniteit bij ratten of konijnen. Subcutane injecties van Relistor met 150/100 mg/kg/dag aan ratten resulteerde in afname van geboortegewicht van de nakomelingen; doses tot 25 mg/kg/dag (18 keer de blootstelling [AUC] bij de mens met een subcutane dosis van 0,3 mg/kg) hadden geen effect op de bevalling, geboorte of de overleving en de groei van nakomelingen.

Methylnaltrexonbromide wordt uitgescheiden via de melk van zogende ratten.

Carcinogeniteitsonderzoeken zijn niet uitgevoerd met Relistor.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride  
Natriumcalciumedetaat  
Glycinehydrochloride  
Water voor injecties  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gezien het ontbreken van compatibiliteitsstudies, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na optrekken in de injectiespuit: Vanwege de gevoeligheid voor licht dient de oplossing voor injectie binnen 24 uur gebruikt te worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Houd de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor het bewaren van het geneesmiddel in de injectiespuit, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Helder, Type I, flintglazen injectieflacon voor eenmalig gebruik, grijze butylrubberen stop en aluminium zegel met flip-off-cap.

Elke injectieflacon bevat 0,6 ml oplossing voor injectie.

De presentaties van Relistor zijn:

1 injectieflacon met oplossing voor injectie

2 injectieflacons met oplossing voor injectie

2 steriele injectiespuiten van 1 ml met intrekbare naald

4 alcoholdoekjes

7 injectieflacons met oplossing voor injectie

7 steriele injectiespuiten van 1 ml met intrekbare naald

14 alcoholdoekjes

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wyeth Europa Limited.  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire SL6 OPH  
Verenigd Koninkrijk  
Tel: 44-1628 604 377  
Fax 44-1628 666 368

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

<Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN) EN HOUDER(S)VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Wyeth Lederle S.p.A.  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
IT-95030 Catania  
Italië

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

*Geneesmiddelbewakingssysteem*

De vergunninghouder moet zorgen dat het geneesmiddelbewakingssysteem, zoals beschreven in versie 1.2 gepresenteerd in Module 1.8.1. van de Aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen, aanwezig is en functioneert voordat en terwijl het product op de markt is.

*Risico Management Plan*

De vergunninghouder verplicht zich tot het uitvoeren van studies en additionele geneesmiddelbewakingsactiviteiten beschreven in het geneesmiddelbewakingsplan, zoals overeen gekomen in versie 1.2 van het Risico Management Plan (RMP) gepresenteerd in Module 1.8.2. van de Aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen en alle daarop volgende herzieningen van het RMP besloten door de CHMP.

Volgens de CHMP Richtlijn voor Risico Management Systemen voor geneesmiddelen voor mensen dient het herziene RMP tegelijk met het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR) ingediend te worden.

Bovendien dient een herzien RMP te worden ingediend

- Wanneer nieuwe informatie wordt gekregen die van invloed kan zijn op de huidige Veiligheids Specificatie, het Geneesmiddelbewakingssysteem of risico beperkende activiteiten
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke (geneesmiddelbewakings- of risicobeperkende) mijlpaal is bereikt
- Op verzoek van de EMEA

<

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 12 mg/0,6 ml oplossing voor injectie.  
Methylnaltrexonbromide.

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Een ml bevat 20 mg methylnaltrexonbromide.  
Elke injectieflacon van 0,6 ml bevat 12 mg methylnaltrexonbromide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, natriumcalciumedetaat, glycinehydrochloride, water voor injecties, zoutzuur (voor pH-aanpassing), natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon van 0,6 ml

2 injectieflacons van 0,6 ml  
2 steriele injectiespuiten van 1 ml met intrekbare injectienaald  
4 alcoholdoekjes

7 injectieflacons van 0,6 ml  
7 steriele injectiespuiten van 1 ml met intrekbare injectienaald  
14 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Elk ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient overeenkomstig lokale voorschriften te worden vernietigd.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wyeth Europa Limited.  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire  
SL6 OPH  
Verenigd Koninkrijk  
Tel: 44-1628 604 377  
Fax: 44-1628 666 368

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/0/00/000/000

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

Relistor 12 mg/0,6 ml

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Relistor 12 mg/0.6 ml oplossing voor injectie.

Methylnaltrexonbromide.

Subcutaan gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,6 ml (12 mg) methylnaltrexonbromide

**6. OVERIGE**

Bewaren beneden 30°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKETTEKST VOOR DE TRAYDEKSEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 12 mg/0,6 ml oplossing voor injectie.

Methylnaltrexonbromide.

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wyeth Europa Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.