

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 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 de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere oplossing, kleurloos tot lichtgeel, absoluut vrij van zichtbare deeltjes.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Relistor is geïndiceerd voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie wanneer respons op behandeling met laxantia onvoldoende was bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met chronische pijn (behalve patiënten met ziekte in een gevorderd stadium die palliatieve zorg krijgen)*

De aanbevolen dosis methylnaltrexonbromide is 12 mg (0,6 ml oplossing) subcutaan, indien nodig, gegeven als ten minste 4 doses per week, tot maximaal eenmaal daags (7 doses per week).

Bij deze patiënten dient de behandeling met gebruikelijke laxantia bij aanvang van de behandeling met Relistor te worden gestopt (zie rubriek 5.1).

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium (patiënten die palliatieve zorg krijgen)*

De aanbevolen dosis methylnaltrexonbromide is 8 mg (0,4 ml oplossing) (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 38-61 kg) of 12 mg (0,6 ml oplossing) (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 (defecatie) 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

Bij patiënten die palliatieve zorg krijgen, wordt Relistor aan gebruikelijke behandeling met laxantia toegevoegd (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

#### *Oudere patiënten*

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

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

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 oplossing) voor patiënten met een gewicht van 62 tot 114 kg. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie van wie het gewicht niet binnen het 62 tot 114 kg bereik valt (zie rubriek 5.2) dienen hun mg/kg dosis met 50 % te reduceren. Deze patiënten dienen Relistor injectieflacons te gebruiken en niet de voorgevulde injectiespuiten. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met nierinsufficiëntie in een terminaal stadium die gedialyseerd worden en daarom wordt methylnaltrexonbromide niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met 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 methylnaltrexonbromide niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van methylnaltrexonbromide bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van 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 is. 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 de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met bekende of vermoede mechanische gastro-intestinale obstructie, patiënten met een verhoogd risico op recidiverende obstructie of patiënten met acute buikchirurgie is gecontra-indiceerd, vanwege de mogelijkheid van gastro-intestinale perforatie.

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

#### Ernst en verergering van symptomen

Patiënten dient geadviseerd te worden om ernstige, aanhoudende en/of verergerende symptomen direct te melden.

Als tijdens de behandeling ernstige of aanhoudende diarree optreedt, dient patiënten geadviseerd te worden de behandeling met methylnaltrexonbromide niet voort te zetten en hun arts te raadplegen.

#### Obstipatie die niet door opioïden wordt veroorzaakt

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.

#### Snel optreden van defecatie

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

#### Duur van de behandeling

##### *Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium*

Behandeling met methylnaltrexonbromide is in klinische onderzoeken niet langer dan 4 maanden bestudeerd bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium en dient daarom alleen gedurende een beperkte periode te worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

#### Lever- en nierinsufficiëntie

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

#### Aandoeningen in het maagdarkanaal en maagdarkperforatie

Wees voorzichtig met het gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met bekende of vermoede laesies van het maagdarkanaal.

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.

Gevallen van maagdarkperforatie zijn gemeld in de postmarketingperiode na gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met aandoeningen die geassocieerd kunnen zijn met gelokaliseerde of diffuse vermindering van de structurele integriteit van de wand van het maagdarkanaal (bijvoorbeeld maag-ulcus, pseudo-obstructie (Syndroom van Ogilvie), divertikelaandoeningen, infiltratieve maagdarkanaaltumoren of peritoneale metastasen). Men moet rekening houden met het algemene risico/batenprofiel wanneer methylnaltrexonbromide gebruikt wordt bij patiënten met deze aandoeningen of andere aandoeningen die zouden kunnen resulteren in verminderde integriteit van de wand van het maagdarkanaal (bijv. Ziekte van Crohn). Patiënten moeten worden gecontroleerd op ernstige, aanhoudende, of verergerende buikpijn; het gebruik van methylnaltrexonbromide moet worden beëindigd als dit probleem zich voordoet.

#### Opioïde ontwenningsverschijnselen

Symptomen die overeenkomen met opioïde ontwenningsverschijnselen, met inbegrip van hyperhidrose, koude rillingen, braken, abdominale pijn, hartkloppingen, en blozen zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met methylnaltrexonbromide. Patiënten met verstoring van de bloed-hersenbarrière kunnen een verhoogd risico lopen op opioïde ontwenningsverschijnselen en/of verminderde analgesie. Hiermee moet rekening gehouden worden bij het voorschrijven van methylnaltrexonbromide aan deze patiënten.

#### Natriumgehalte

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**

Methylnaltrexonbromide heeft geen effect op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die door cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen gemetaboliseerd worden. Methylnaltrexonbromide wordt minimaal gemetaboliseerd door CYP iso-enzymen. *In vitro* onderzoeken naar het metabolisme doen vermoeden dat methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide het metabolisme van dextromethorfan, een CYP2D6-substraat, niet significant.

De organische kationtransporteur(OCT)-gerelateerde geneesmiddel-geneesmiddelinteractiepotentieel tussen methylnaltrexonbromide en een OCT-remmer werd bij 18 gezonde personen onderzocht door de enkele-dosis farmacokinetische profielen van methylnaltrexonbromide te vergelijken voor en na meervoudige doses cimetidine 400 mg. De renale klaring van methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide in aanvulling op de  $C_{max}$  werd waargenomen voor en na toediening meervoudige doses cimetidine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, 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. Methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

Subcutane injecties van Relistor bij 150 mg/kg/dag verminderde de vruchtbaarheid bij ratten. Doses tot maximaal 25 mg/kg/dag (18 keer de blootstelling [AUC] bij mensen bij een subcutane dosis van 0,3 mg/kg) hadden geen invloed op de vruchtbaarheid of algemene reproductieve prestatie.

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

Methylnaltrexonbromide heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid kan optreden en dat kan een effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde 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.

##### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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 ( $< 1/10.000$ ); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid

Vaak: opioïd-ontwenningachtige symptomen (zoals koude rillingen, tremor, rinorroe, pilo-erectie, opvliegers, palpitate, hyperhidrose, braken, abdominale pijn)

### Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Maagdarmperforatie (zie rubriek 4.4)

Vaak: Braken

Zeer vaak: Buikpijn, misselijkheid, diarree, flatulentie

### Huid- en onderhuidaandoeningen

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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: Laxantia, perifere opioïdreceptorantagonist, ATC-code: A06AH01

### Werkingsmechanisme

Methylnaltrexonbromide is een selectieve antagonist van de opioïdbinding op de mu-receptor. *In vitro* studies hebben aangetoond dat methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide om de bloed-hersen-barrière te passeren beperkt. Dit geeft methylnaltrexonbromide de gelegenheid om in weefsels als het maagdarmkanaal te functioneren als een perifeer werkende mu-opioïdantagonist, zonder beïnvloeding van de opioïdgedieerde analgetische effecten op het centrale zenuwstelsel.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met chronische niet-kanker pijn*

De werkzaamheid en veiligheid van methylnaltrexonbromide bij de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische niet-kanker pijn werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (Studie 3356). In deze studie was de mediane leeftijd van patiënten 49 jaar (variërend van 23-83); 60 % was vrouw. De meerderheid van de patiënten had een primaire diagnose van rugpijn.

In studie 3356 werden 4-wekelijkse behandelingsregimes van eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide en om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide vergeleken met placebo. De 4-wekelijkse, dubbelblinde periode werd gevolgd door een 8-wekelijkse, open-label periode gedurende welke tijd methylnaltrexonbromide naar behoefte moest worden gebruikt, maar niet frequenter dan eenmaal daags. In totaal werden 460 patiënten (eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide, n=150, om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide, n=148, placebo, n=162) behandeld in de dubbelblinde periode. Patiënten hadden een voorgeschiedenis van chronische niet-kanker pijn en namen opioïden met stabiele doses van ten minste 50 mg orale morfine-equivalenten per dag. Patiënten hadden opioïd-geïnduceerde obstipatie (< 3 noodmedicatie-vrije ontlastingen per week tijdens de screeningperiode). Patiënten dienden te stoppen met alle eerdere behandelingen met laxantia.

Het eerste coprimaire eindpunt was het aantal patiënten dat een noodmedicatie-vrije ontlasting (RFBM) had binnen 4 uur na de eerste dosistoediening en het tweede het percentage van actieve injecties die tijdens de dubbelblinde fase binnen 4 uur resulteerden in een RFBM. Een RFBM werd gedefinieerd als een ontlasting die zich zonder gebruik van laxantia gedurende de voorgaande 24 uur voordeed.

Het aantal patiënten dat binnen 4 uur na de eerste dosis een RFBM had was 34,2 % in de gecombineerde methylnaltrexonbromidegroep versus 9,9 % in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Het gemiddelde percentage van methylnaltrexonbromide dat binnen 4 uur resulteerde in een RFBM was respectievelijk 28,9 % en 30,2 % voor de eenmaaldaagse en om de andere dag dosisgroepen vergeleken met respectievelijk 9,4 % en 9,3 % voor het overeenkomende placeboregime ( $p < 0,001$ ).

Het belangrijkste secundaire eindpunt van de gecorrigeerde gemiddelde verandering vanaf baseline bij wekelijkse RFBM's was 3,1 in de eenmaaldaagse 12 mg methylnaltrexonbromide behandelingsgroep, 2,1 in de om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide behandelingsgroep en 1,5 in de placebobehandelingsgroep tijdens de 4-wekelijkse dubbelblinde periode. Het verschil tussen eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide en placebo van 1,6 RFBM's per week is statistisch significant ( $p < 0,001$ ) en klinisch van betekenis.

In een ander secundair eindpunt werd het aantal patiënten met  $\geq 3$  RFBM's per week tijdens de 4-wekelijkse dubbelblinde fase geëvalueerd. Dit werd bereikt bij 59 % van de patiënten in de groep die dagelijks 12 mg methylnaltrexon ( $p < 0,001$  vs. placebo) ontvingen, bij 61 % van de personen die het om de andere dag ontvingen ( $p < 0,001$  vs. placebo) en bij 38 % van de met placebo behandelde patiënten. Het percentage van patiënten die  $\geq 3$  volledige RFBM's per week en een verhoging van  $\geq 1$  volledige RFBM's per week in ten minste 3 van de 4 behandelingsweken bereikten, werd door middel van een aanvullende analyse geëvalueerd. Dit werd bereikt bij 28,7 % van de patiënten in de groep die dagelijks 12 mg methylnaltrexon ( $p < 0,001$  vs. placebo) ontvingen, bij 14,9 % van de personen die het om de andere dag ontvingen ( $p = 0,012$  vs. placebo) en bij 6,2 % van de met placebo behandelde patiënten.

Er was geen aanwijzing voor een differentieel effect van geslacht op de veiligheid of werkzaamheid. Het effect op ras kon niet worden geanalyseerd, omdat de deelnemers aan de studie grotendeels blank waren (90 %). De mediane dagelijkse dosis opioïden vertoonde geen groot verschil ten opzichte van baseline bij hetzij de met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten of bij de met placebo behandelde patiënten.

Er waren geen klinisch relevante veranderingen vanaf baseline in pijnscores bij hetzij de met methylnaltrexonbromide of met placebo behandelde patiënten.

Het gebruik van methylnaltrexonbromide voor het behandelen van opioïd-geïnduceerde obstipatie langer dan 48 weken is niet geëvalueerd in klinische trials.

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium*

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 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 onderzoeksperiodes, 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 defecatie 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 0,30 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 defecatie zonder rescue-middel binnen 4 uur na de eerste dosis van studiemedicatie en proportie van patiënten met een defecatie zonder rescue-middel binnen 4 uur na ten minste 2 van de eerste 4 doses geneesmiddel. Patiënten behandeld met methylnaltrexonbromide hadden een hogere defecatiegraad binnen 4 uur na de eerste dosis (48 %) dan de met placebo behandelde patiënten (16 %);  $p < 0,0001$ . Met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten hadden ook significant hogere mate van defecatie 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 defecatie 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 plasmaconcentratietijdcurve (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

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

### Biotransformatie

Methylnaltrexonbromide wordt bij de mens in geringe mate gemetaboliseerd gebaseerd op de hoeveelheid methylnaltrexonbromidemetabolieten verkregen uit excreten. Omzetting naar methyl-6-naltrexol-isomeren en methylnaltrexonsulfaat lijkt de primaire metabolisatieroute 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 methylnaltrexonbromide om naltrexon te produceren is niet significant, slechts 0,06 % van de toegediende dosis.

### Eliminatie

Methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide. De klaring van methylnaltrexonbromide door de nieren verminderde met een toenemende mate van nierinsufficiëntie. Ernstige nierinsufficiëntie gaf een 8- tot 9-voudige vermindering van de renale klaring van methylnaltrexonbromide; echter, dit had slechts een 2-voudige toename van de totale blootstelling (AUC) aan methylnaltrexonbromide 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.

#### *Pediatische patiënten*

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

#### *Oudere patiënten*

In een onderzoek waarbij de farmacokinetische profielen werden vergeleken na enkelvoudige en meervoudige dosis van intraveneus methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide mg/kg dosis-aangepaste blootstelling toenam met toename van het lichaamsgewicht. De gemiddelde blootstelling aan methylnaltrexonbromide 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, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. 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.

Er zijn studies uitgevoerd bij jonge ratten en honden. Na intraveneuze injectie met methylnaltrexonbromide, bleken jonge ratten gevoeliger te zijn voor methylnaltrexon-gerelateerde toxiciteit dan volwassen ratten. Na toediening van methylnaltrexonbromide gedurende 13 weken aan jonge ratten, kwamen klinische bijwerkingen voor (incidentie van convulsies en ademhalingsmoeilijkheden) bij doseringen ( $\geq 3$  mg/kg/dag) en blootstellingen (5,4 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen bij een subcutane dosis van 0,15 mg/kg) die lager waren dan die soortgelijke toxiciteit bij volwassen ratten (20 mg/kg/dag) veroorzaakten. Er kwamen geen bijwerkingen voor bij jonge ratten bij 1 mg/kg/dag of bij volwassen ratten bij 5 mg/kg/dag (respectievelijk 1,6 maal en 7,8 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen na een subcutane dosis van 0,15 mg/kg).

Na intraveneuze injectie met methylnaltrexonbromide gedurende 13 weken, werd een vergelijkbare methylnaltrexon gerelateerde toxiciteit waargenomen bij zowel jonge als volwassen honden. Bij volwassen en jonge honden die 20 mg/kg/dag methylnaltrexonbromide kregen, werden klinische tekenen indicatief voor CNS toxiciteit en verlenging van het QTc-interval waargenomen. Er kwamen geen bijwerkingen voor bij jonge ratten bij 1 mg/kg/dag of bij volwassen ratten bij 5 mg/kg/dag (respectievelijk 44 maal en 7,8 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen na een subcutane dosis van 0,15 mg/kg).

## **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**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 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**

Dit geneesmiddel hoeft niet bij een speciale temperatuur bewaard te worden.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities 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-dopje.

Elke injectieflacon bevat 0,6 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten van:

1 injectieflacon,

2 injectieflacons met 2 steriele injectiespuiten van 1 ml met intrekbare injectienaald en 4 alcoholdoekjes; of

7 injectieflacons met 7 steriele injectiespuiten van 1 ml met intrekbare injectienaald en 14 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

#### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 juli 2008

Datum van laatste verlenging: 27 mei 2013

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relistor 8 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde injectiespuit van 0,4 ml bevat 8 mg methylnaltrexonbromide.  
Eén ml oplossing bevat 20 mg methylnaltrexonbromide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).  
Heldere oplossing, kleurloos tot lichtgeel, absoluut vrij van zichtbare deeltjes.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Relistor is geïndiceerd voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie wanneer respons op behandeling met laxantia onvoldoende was bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met chronische pijn (behalve patiënten met ziekte in een gevorderd stadium die palliatieve zorg krijgen)*

De aanbevolen dosis methylnaltrexonbromide is 12 mg (0,6 ml oplossing) subcutaan, indien nodig, gegeven als ten minste 4 doses per week, tot maximaal eenmaal daags (7 doses per week).

Bij deze patiënten dient de behandeling met gebruikelijke laxantia bij aanvang van de behandeling met Relistor te worden gestopt (zie rubriek 5.1).

De 8 mg voorgevulde injectiespuit presentatie van Relistor dient uitsluitend te worden gebruikt voor het behandelen van deze patiënten wanneer door bestaande medische aandoeningen verlaging van de dosis tot 8 mg (0,4 ml oplossing) noodzakelijk is, zie Speciale populaties.

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium (patiënten die palliatieve zorg krijgen)*

De aanbevolen dosis methylnaltrexonbromide is 8 mg (0,4 ml oplossing) (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 38-61 kg) of 12 mg (0,6 ml oplossing) (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 (defecatie) op de dosis van de dag daarvoor heeft plaatsgevonden.

Patiënten die minder dan 38 kg wegen of meer dan 114 kg wegen dienen Relistor injectieflacons te gebruiken omdat de aanbevolen mg/kg dosis niet precies geleverd kan worden met de voorgevulde injectiespuit.

Bij patiënten die palliatieve zorg krijgen wordt Relistor aan gebruikelijke behandeling met laxantia toegevoegd (zie rubriek 5.1).

### Speciale populaties

#### *Oudere patiënten*

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

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

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 oplossing) voor patiënten met een gewicht van 62 tot 114 kg. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie van wie het gewicht niet binnen het 62 tot 114 kg bereik valt (zie rubriek 5.2) dienen hun mg/kg dosis met 50 % te reduceren. Deze patiënten dienen Relistor injectieflacons te gebruiken en niet de voorgevulde injectiespuiten. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met nierinsufficiëntie in een terminaal stadium die gedialyseerd worden en daarom wordt methylnaltrexonbromide niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met 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 methylnaltrexonbromide niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van methylnaltrexonbromide bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van 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 is. 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 de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met bekende of vermoede mechanische gastro-intestinale obstructie, patiënten met een verhoogd risico op recidiverende obstructie of patiënten met acute buikchirurgie is gecontra-indiceerd, vanwege de mogelijkheid van gastro-intestinale perforatie.

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

### Ernst en verergering van symptomen

Patiënten moeten worden geadviseerd om ernstige, aanhoudende en/of verergerende symptomen direct te melden.

Als tijdens de behandeling ernstige of aanhoudende diarree optreedt, dient patiënten geadviseerd te worden de behandeling met methylnaltrexonbromide niet voort te zetten en hun arts te raadplegen.

#### Obstipatie die niet door opioïden wordt veroorzaakt

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.

#### Snel optreden van defecatie

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

#### Duur van de behandeling

##### *Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium*

Behandeling met methylnaltrexonbromide is in klinische onderzoeken niet langer dan 4 maanden bestudeerd bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium en dient daarom alleen gedurende een beperkte periode te worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

#### Lever- of nierinsufficiëntie

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

#### Maagdarmaandoeningen en maagdarmporatie

Wees voorzichtig met het gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met bekende of vermoede laesies van het maagdarkanaal.

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.

Gevalen van maagdarmporatie zijn gemeld in de postmarketing-periode na gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met aandoeningen die geassocieerd kunnen zijn met gelokaliseerde of diffuse vermindering van de structurele integriteit van de wand van het maagdarkanaal (bijvoorbeeld maag-ulcus, pseudo-obstructie (Syndroom van Ogilvie) divertikelaandoeningen, infiltratieve maagdarkanaaltumoren of peritoneale metastasen). Men moet rekening houden met het algemene risico/baten profiel wanneer methylnaltrexonbromide gebruikt wordt bij patiënten met deze aandoeningen of andere aandoeningen die zouden kunnen resulteren in verminderde integriteit van de wand van het maagdarkanaal (bijv. Ziekte van Crohn). Patiënten moeten worden gecontroleerd op ernstige, aanhoudende, of verergerende buikpijn; het gebruik van methylnaltrexonbromide moet worden beëindigd als dit probleem zich voordoet.

#### Opioïde ontweningsverschijnselen

Symptomen die overeenkomen met opioïde ontweningsverschijnselen, met inbegrip van hyperhidrose, koude rillingen, braken, abdominale pijn, hartkloppingen, en blozen zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met methylnaltrexonbromide. Patiënten met verstoring van de bloed-hersenbarrière kunnen een verhoogd risico lopen op opioïde ontweningsverschijnselen en / of verminderde analgesie. Hiermee moet rekening gehouden worden bij het voorschrijven van methylnaltrexonbromide aan deze patiënten.

#### Natriumgehalte

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**

Methylnaltrexonbromide heeft geen effect op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die door cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen gemetaboliseerd worden. Methylnaltrexonbromide wordt

minimaal gemetaboliseerd door CYP iso-enzymen. *In vitro* onderzoeken naar het metabolisme doen vermoeden dat methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide het metabolisme van dextromethorfan, een CYP2D6-substraat, niet significant.

De organische kationtransporteur(OCT)-gerelateerde geneesmiddel-geneesmiddelinteractie potentieel tussen methylnaltrexonbromide en een OCT-remmer werd bij 18 gezonde personen onderzocht door de enkele-dosis farmacokinetische profielen van methylnaltrexonbromide te vergelijken voor en na meervoudige doses cimetidine 400 mg. De renale klaring van methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide in aanvulling op de  $C_{max}$  werd waargenomen voor en na toediening meervoudige doses cimetidine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, 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. Methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

Subcutane injecties van Relistor bij 150 mg/kg/dag verminderde de vruchtbaarheid bij ratten. Doses tot maximaal 25 mg/kg/dag (18 keer de blootstelling [AUC] bij mensen bij een subcutane dosis van 0,3 mg/kg) hadden geen invloed op de vruchtbaarheid of algemene reproductieve prestatie.

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

Methylnaltrexonbromide heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid kan optreden en dat kan een effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde 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.

##### Getabelleerde lijst van bijwerkingen



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 ( $< 1/10.000$ ); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid

Vaak: opioïd-ontwenningsachtige symptomen (zoals koude rillingen, tremor, rinorroe, pilo-erectie, opvliegers, palpitate, hyperhidrose, braken, abdominale pijn)

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Maagdarmperforatie (zie rubriek 4.4)

Vaak: Braken

Zeer vaak: Buikpijn, misselijkheid, diarree, flatulentie

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

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: Laxantia, perifere opioïdreceptorantagonist, ATC-code: A06AH01

#### Werkingsmechanisme

Methylnaltrexonbromide is een selectieve antagonist van de opioïdbinding op de mu-receptor. *In vitro* studies hebben aangetoond dat methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide om de bloed-hersen-barrière te passeren beperkt. Dit geeft methylnaltrexonbromide de gelegenheid om in weefsels als het maagdarmkanaal te functioneren als een perifere werkende mu-opioïdantagonist, zonder beïnvloeding van de opioïdgedieerde analgetische effecten op het centrale zenuwstelsel.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Opioid-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met chronische niet-kanker pijn (12 mg dosis)*  
De werkzaamheid en veiligheid van methylnaltrexonbromide bij de behandeling van opioid-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische niet-kanker pijn werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (Studie 3356). In deze studie was de mediane leeftijd van patiënten 49 jaar (variërend van 23-83); 60 % was vrouw. De meerderheid van de patiënten had een primaire diagnose van rugpijn.

In studie 3356 werden 4-wekelijkse behandelingsregimes van eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide en om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide vergeleken met placebo. De 4-wekelijkse, dubbelblinde periode werd gevolgd door een 8 -wekelijkse, open-label periode gedurende welke tijd methylnaltrexonbromide naar behoefte moest worden gebruikt, maar niet frequenter dan eenmaal daags. In totaal werden 460 patiënten (eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide, n=150, om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide, n=148, placebo, n=162) behandeld in de dubbelblinde periode. Patiënten hadden een voorgeschiedenis van chronische niet-kanker pijn en namen opioïden met stabiele doses van ten minste 50 mg orale morfine-equivalenten per dag. Patiënten hadden opioid-geïnduceerde obstipatie (< 3 noodmedicatie-vrije ontlastingen per week tijdens de screeningperiode). Patiënten dienden te stoppen met alle eerdere behandelingen met laxantia.

Het eerste coprimaire eindpunt was het aantal patiënten dat een noodmedicatie-vrije ontlasting (RFBM) had binnen 4 uur na de eerste dosistoediening en het tweede het percentage van actieve injecties die tijdens de dubbelblinde fase binnen 4 uur resulteerden in een RFBM. Een RFBM werd gedefinieerd als een ontlasting die zich zonder gebruik van laxantia gedurende de voorgaande 24 uur voordeed.

Het aantal patiënten dat binnen 4 uur na de eerste dosis een RFBM had was 34,2 % in de gecombineerde methylnaltrexonbromidegroep versus 9,9 % in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Het gemiddelde percentage van methylnaltrexonbromide dat binnen 4 uur resulteerde in een RFBM was respectievelijk 28,9 % en 30,2 % voor de eenmaal daagse en om de andere dag dosisgroepen vergeleken met respectievelijk 9,4 % en 9,3 % voor het overeenkomende placeboregime ( $p < 0,001$ ).

Het belangrijkste secundaire eindpunt van de gecorrigeerde gemiddelde verandering vanaf baseline bij wekelijkse RFBM's was 3,1 in de eenmaal daagse 12 mg methylnaltrexonbromide behandelingsgroep, 2,1 in de om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide behandelingsgroep en 1,5 in de placebobehandelingsgroep tijdens de 4-wekelijkse dubbelblinde periode. Het verschil tussen eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide en placebo van 1,6 RFBM's per week is statistisch significant ( $p < 0,001$ ) en klinisch van betekenis.

In een ander secundair eindpunt werd het aantal patiënten met  $\geq 3$  RFBM's per week tijdens de 4-wekelijkse dubbelblinde fase geëvalueerd. Dit werd bereikt bij 59 % van de patiënten in de groep die dagelijks 12 mg methylnaltrexon ( $p < 0,001$  vs. placebo) ontvingen, bij 61 % van de personen die het om de andere dag ontvingen ( $p < 0,001$  vs. placebo) en bij 38 % van de met placebo behandelde patiënten. Het percentage van patiënten die  $\geq 3$  volledige RFBM's per week en een verhoging van  $\geq 1$  volledige RFBM's per week in ten minste 3 van de 4 behandelingsweken bereikten werd door middel van een aanvullende analyse geëvalueerd. Dit werd bereikt bij 28,7 % van de patiënten in de groep die dagelijks 12 mg methylnaltrexon ( $p < 0,001$  vs. placebo) ontvingen, bij 14,9% van de personen die het om de andere dag ontvingen ( $p=0,012$  vs. placebo) en bij 6,2% van de met placebo behandelde patiënten.

Er was geen aanwijzing voor een differentieel effect van geslacht op de veiligheid of werkzaamheid. Het effect op ras kon niet worden geanalyseerd omdat de deelnemers aan de studie grotendeels blank waren (90 %). De mediane dagelijkse dosis opioïden vertoonde geen groot verschil ten opzichte van baseline bij hetzij de met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten of bij de met placebo behandelde patiënten.

Er waren geen klinisch relevante veranderingen vanaf baseline in pijnscores bij hetzij de met methylnaltrexonbromide of met placebo behandelde patiënten.

Het gebruik van methylnaltrexonbromide voor het behandelen van opioïd-geïnduceerde obstipatie langer dan 48 weken is niet geëvalueerd in klinische trials.

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium*

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 0,3 mg/kg versus placebo. De dubbelblinde dosis werd gevolgd door een open-label, 4 weken durende doseringsperiode, waarin methylnaltrexonbromide indien nodig gebruikt kon worden, niet vaker dan 1 dosis per 24-uursperiode. Gedurende beide onderzoeksperiodes, 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 defecatie 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 0,30 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 defecatie zonder rescue-middel binnen 4 uur na de eerste dosis van studiemedicatie en proportie van patiënten met een defecatie zonder rescue-middel binnen 4 uur na ten minste 2 van de eerste 4 doses geneesmiddel. Patiënten behandeld met methylnaltrexonbromide hadden een hogere defecatiegraad binnen 4 uur na de eerste dosis (48 %) dan de met placebo behandelde patiënten (16 %);  $p < 0,0001$ . Met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten hadden ook significant hogere mate van defecatie 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 defecatie 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 plasmaconcentratietijdcurve (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

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

### Biotransformatie

Methylnaltrexonbromide wordt bij de mens in geringe mate gemetaboliseerd gebaseerd op de hoeveelheid methylnaltrexonbromidemetabolieten verkregen uit excreten. Omzetting naar methyl-6-naltrexol-isomeren en methylnaltrexonsulfaat lijkt de primaire metabolisatieroute 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 methylnaltrexonbromide om naltrexon te produceren is niet significant, slechts 0,06 % van de toegediende dosis.

### Eliminatie

Methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide. De klaring van methylnaltrexonbromide door de nieren verminderde met een toenemende mate van nierinsufficiëntie. Ernstige nierinsufficiëntie gaf een 8- tot 9-voudige vermindering van de renale klaring van methylnaltrexonbromide; echter, dit had slechts een 2-voudige toename van de totale blootstelling (AUC) aan methylnaltrexonbromide 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.

### *Pediatische patiënten*

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

### *Oudere patiënten*

In een onderzoek waarbij de farmacokinetische profielen werden vergeleken na enkelvoudige en meervoudige dosis van intraveneus methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide mg/kg dosis-aangepaste blootstelling toenam met toename van het lichaamsgewicht. De gemiddelde blootstelling aan methylnaltrexonbromide 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, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. 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.

Er zijn studies uitgevoerd bij jonge ratten en honden. Na intraveneuze injectie met methylnaltrexonbromide, bleken jonge ratten gevoeliger te zijn voor methylnaltrexon-gerelateerde toxiciteit dan volwassen ratten. Na toediening van methylnaltrexonbromide gedurende 13 weken aan jonge ratten, kwamen klinische bijwerkingen voor (incidentie van convulsies en ademhalingsmoeilijkheden) bij doseringen ( $\geq 3$  mg/kg/dag) en blootstellingen (5,4 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen bij een subcutane dosis van 0,15 mg/kg) die lager waren dan die soortgelijke toxiciteit bij volwassen ratten (20 mg/kg/dag) veroorzaakten. Er kwamen geen bijwerkingen voor bij jonge ratten bij 1 mg/kg/dag of bij volwassen ratten bij 5 mg/kg/dag (respectievelijk 1,6 maal en 7,8 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen na een subcutane dosis van 0,15 mg/kg).

Na intraveneuze injectie met methylnaltrexonbromide gedurende 13 weken, werd een vergelijkbare methylnaltrexon gerelateerde toxiciteit waargenomen bij zowel jonge als volwassen honden. Bij volwassen en jonge honden die 20 mg/kg/dag methylnaltrexonbromide kregen, werden klinische tekenen indicatief voor CNS toxiciteit en verlenging van het QTc-interval waargenomen. Er kwamen geen bijwerkingen voor bij jonge ratten bij 1 mg/kg/dag of bij volwassen ratten bij 5 mg/kg/dag (respectievelijk 44 maal en 7,8 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen na een subcutane dosis van 0,15 mg/kg).

## **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**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden.

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

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,4 ml oplossing voor injectie.

Voorgevulde injectiespuit van helder type I glas met roestvrijstalen naald, plastic zuiger, en polypropyleen hard naalddopje

Verpakkingsgrootten van 4, 7, 8 en 10 voorgevulde injectiespuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 juli 2008

Datum van laatste verlenging: 27 mei 2013

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relistor 12 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).  
Heldere oplossing, kleurloos tot lichtgeel, absoluut vrij van zichtbare deeltjes.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Relistor is geïndiceerd voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie wanneer respons op behandeling met laxantia onvoldoende was bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met chronische pijn (behalve patiënten met ziekte in een gevorderd stadium die palliatieve zorg krijgen)*

De aanbevolen dosis methylnaltrexonbromide is 12 mg (0,6 ml oplossing) subcutaan, indien nodig, gegeven als ten minste 4 doses per week, tot maximaal eenmaal daags (7 doses per week).

Bij deze patiënten dient de behandeling met gebruikelijke laxantia bij aanvang van de behandeling met Relistor te worden gestopt (zie rubriek 5.1).

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium (patiënten die palliatieve zorg krijgen)*

De aanbevolen dosis methylnaltrexonbromide is 8 mg (0,4 ml oplossing) (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 38-61 kg) of 12 mg (0,6 ml oplossing) (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 (defecatie) op de dosis van de dag daarvoor heeft plaatsgevonden.

Patiënten die minder dan 38 kg wegen of meer dan 114 kg wegen dienen Relistor injectieflacons te gebruiken omdat de aanbevolen mg/kg dosis niet precies geleverd kan worden met de voorgevulde injectiespuit.

Bij patiënten die palliatieve zorg krijgen wordt Relistor aan gebruikelijke behandeling met laxantia toegevoegd (zie rubriek 5.1).



## Speciale populaties

### *Oudere patiënten*

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

### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

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 oplossing) voor patiënten met een gewicht van 62 tot 114 kg. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie van wie het gewicht niet binnen het 62 tot 114 kg bereik valt (zie rubriek 5.2) dienen hun mg/kg dosis met 50 % te reduceren. Deze patiënten dienen Relistor injectieflacons te gebruiken en niet de voorgevulde injectiespuiten. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met nierinsufficiëntie in een terminaal stadium die gedialyseerd worden en daarom wordt methylnaltrexonbromide niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

### *Patiënten met 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 methylnaltrexonbromide niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Relistor bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van 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 is. 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 de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met bekende of vermoede mechanische gastro-intestinale obstructie, patiënten met een verhoogd risico op recidiverende obstructie of patiënten met acute buikchirurgie is gecontra-indiceerd, vanwege de mogelijkheid van gastro-intestinale perforatie.

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

### Ernst en verergering van symptomen

Patiënten moeten worden geadviseerd om ernstige, aanhoudende en/of verergerende symptomen direct te melden.

Als tijdens de behandeling ernstige of aanhoudende diarree optreedt, dient patiënten geadviseerd te worden de behandeling met methylnaltrexonbromide niet voort te zetten en hun arts te raadplegen.

### Obstipatie die niet door opioïden wordt veroorzaakt

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.

#### Snel optreden van defecatie

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

#### Duur van de behandeling

##### *Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium*

Behandeling met methylnaltrexonbromide is in klinische onderzoeken niet langer dan 4 maanden bestudeerd bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium en dient daarom alleen gedurende een beperkte periode te worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

#### Lever- en nierinsufficiëntie

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

#### Maagdarmaandoeningen en maagdarmporatie

Wees voorzichtig met het gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met bekende of vermoede laesies van het maagdarkanaal.

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.

Gevallen van maagdarmporatie zijn gemeld in de postmarketing-periode na gebruik van methylnaltrexonbromide bij patiënten met aandoeningen die geassocieerd kunnen zijn met gelokaliseerde of diffuse vermindering van de structurele integriteit van de wand van het maagdarkanaal (bijvoorbeeld maag-ulcus, pseudo-obstructie (Syndroom van Ogilvie) divertikelaandoeningen, infiltratieve maagdarkanaaltumoren of peritoneale metastasen). Men moet rekening houden met het algemene risico/baten profiel wanneer methylnaltrexonbromide gebruikt wordt bij patiënten met deze aandoeningen of andere aandoeningen die zouden kunnen resulteren in verminderde integriteit van de wand van het maagdarkanaal (bijv. Ziekte van Crohn). Patiënten moeten worden gecontroleerd op ernstige, aanhoudende, of verergerende van buikpijn; het gebruik van methylnaltrexonbromide moet worden beëindigd als dit probleem zich voordoet.

#### Opioïde ontwenningsverschijnselen

Symptomen die overeenkomen met opioïde ontwenningsverschijnselen, met inbegrip van hyperhidrose, koude rillingen, braken, abdominale pijn, hartkloppingen, en blozen zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met methylnaltrexonbromide. Patiënten met verstoring van de bloed-hersenbarrière kunnen een verhoogd risico lopen op opioïde ontwenningsverschijnselen en / of verminderde analgesie. Hiermee moet rekening gehouden worden bij het voorschrijven van methylnaltrexonbromide aan deze patiënten.

#### Natriumgehalte

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**

Methylnaltrexonbromide heeft geen effect op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die door cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen gemetaboliseerd worden. Methylnaltrexonbromide wordt minimaal gemetaboliseerd door CYP iso-enzymen. *In vitro* onderzoeken naar het metabolisme doen vermoeden dat methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide het metabolisme van dextromethorfan, een CYP2D6-substraat, niet significant.

De organische kationtransporteur(OCT)-gerelateerde geneesmiddel-geneesmiddelinteractiepotentieel tussen methylnaltrexonbromide en een OCT-remmer werd bij 18 gezonde personen onderzocht door de enkele-dosis farmacokinetische profielen van methylnaltrexonbromide te vergelijken voor en na meervoudige doses cimetidine 400 mg. De renale klaring van methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide in aanvulling op de  $C_{max}$  werd waargenomen voor en na toediening meervoudige doses cimetidine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, 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. Methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

Subcutane injecties van Relistor bij 150 mg/kg/dag verminderde de vruchtbaarheid bij ratten. Doses tot maximaal 25 mg/kg/dag (18 keer de blootstelling [AUC] bij mensen bij een subcutane dosis van 0,3 mg/kg) hadden geen invloed op de vruchtbaarheid of algemene reproductieve prestatie.

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

Methylnaltrexonbromide heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid kan optreden en dat kan een effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde 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.

##### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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 ( $< 1/10.000$ ); en niet bekend (kan met de

beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid

Vaak: opioïd-ontwenningachtige symptomen (zoals koude rillingen, tremor, rinorroe, pilo-erectie, opvliegers, palpitate, hyperhidrose, braken, abdominale pijn)

### Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Maagdarmperforatie (zie rubriek 4.4)

Vaak: Braken

Zeer vaak: Buikpijn, misselijkheid, diarree, flatulentie

### Huid- en onderhuidaandoeningen

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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: Laxantia, perifere opioïdreceptorantagonist, ATC-code: A06AH01

### Werkingsmechanisme

Methylnaltrexonbromide is een selectieve antagonist van de opioïdbinding op de mu-receptor. *In vitro* studies hebben aangetoond dat methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide om de bloed-hersen-barrière te passeren beperkt. Dit geeft methylnaltrexonbromide de gelegenheid om in weefsels als het maagdarmkanaal te functioneren als een perifeer werkende mu-opioïdantagonist, zonder beïnvloeding van de opioïdgedieerde analgetische effecten op het centrale zenuwstelsel.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met chronische niet-kanker pijn*

De werkzaamheid en veiligheid van methylnaltrexonbromide bij de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische niet-kanker pijn werden aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (Studie 3356). In deze studie was de mediane leeftijd van patiënten 49 jaar (variërend van 23-83); 60 % was vrouw. De meerderheid van de patiënten had een primaire diagnose van rugpijn.

In studie 3356 werden 4-wekelijkse behandelingsregimes van eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide en om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide vergeleken met placebo. De 4-wekelijkse, dubbelblinde periode werd gevolgd door een 8 -wekelijkse, open-label periode gedurende welke tijd methylnaltrexonbromide naar behoefte moest worden gebruikt, maar niet frequenter dan eenmaal daags. In totaal werden 460 patiënten (eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide, n=150, om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide, n=148, placebo, n=162) behandeld in de dubbelblinde periode. Patiënten hadden een voorgeschiedenis van chronische niet-kanker pijn en namen opioïden met stabiele doses van ten minste 50 mg orale morfine-equivalenten per dag. Patiënten hadden opioïd-geïnduceerde obstipatie (< 3 noodmedicatie-vrije ontlastingen per week tijdens de screeningperiode). Patiënten dienden te stoppen met alle eerdere behandelingen met laxantia.

Het eerste coprimaire eindpunt was het aantal patiënten dat een noodmedicatie-vrije ontlasting (RFBM) had binnen 4 uur na de eerste dosistoediening en het tweede het percentage van actieve injecties die tijdens de dubbelblinde fase binnen 4 uur resulteerden in een RFBM. Een RFBM werd gedefinieerd als een ontlasting die zich zonder gebruik van laxantia gedurende de voorgaande 24 uur voordeed.

Het aantal patiënten dat binnen 4 uur na de eerste dosis een RFBM had was 34,2 % in de gecombineerde methylnaltrexonbromidegroep versus 9,9 % in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Het gemiddelde percentage van methylnaltrexonbromide dat binnen 4 uur resulteerde in een RFBM was respectievelijk 28,9 % en 30,2 % voor de eenmaal daagse en om de andere dag dosisgroepen vergeleken met respectievelijk 9,4 % en 9,3 % voor het overeenkomende placeboregime ( $p < 0,001$ ).

Het belangrijkste secundaire eindpunt van de gecorrigeerde gemiddelde verandering vanaf baseline bij wekelijkse RFBM's was 3,1 in de eenmaal daagse 12 mg methylnaltrexonbromide behandelingsgroep, 2,1 in de om de andere dag 12 mg methylnaltrexonbromide behandelingsgroep en 1,5 in de placebobehandelingsgroep tijdens de 4-wekelijkse dubbelblinde periode. Het verschil tussen eenmaal daags 12 mg methylnaltrexonbromide en placebo van 1,6 RFBM's per week is statistisch significant ( $p < 0,001$ ) en klinisch van betekenis.

In een ander secundair eindpunt werd het aantal patiënten met  $\geq 3$  RFBM's per week tijdens de 4-wekelijkse dubbelblinde fase geëvalueerd. Dit werd bereikt bij 59 % van de patiënten in de groep die dagelijks 12 mg methylnaltrexon ( $p < 0,001$  vs. placebo) ontvingen, bij 61 % van de personen die het om de andere dag ontvingen ( $p < 0,001$  vs. placebo) en bij 38 % van de met placebo behandelde patiënten. Het percentage van patiënten die  $\geq 3$  volledige RFBM's per week en een verhoging van  $\geq 1$  volledige RFBM's per week in ten minste 3 van de 4 behandelingsweken bereikten werd door middel van een aanvullende analyse geëvalueerd. Dit werd bereikt bij 28,7 % van de patiënten in de groep die dagelijks 12 mg methylnaltrexon ( $p < 0,001$  vs. placebo) ontvingen, bij 14,9% van de personen die het om de andere dag ontvingen ( $p=0,012$  vs. placebo) en bij 6,2% van de met placebo behandelde patiënten.

Er was geen aanwijzing voor een differentieel effect van geslacht op de veiligheid of werkzaamheid. Het effect op ras kon niet worden geanalyseerd omdat de deelnemers aan de studie grotendeels blank waren (90 %). De mediane dagelijkse dosis opioïden vertoonde geen groot verschil ten opzichte van baseline bij hetzij de met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten of bij de met placebo behandelde patiënten.

Er waren geen klinisch relevante veranderingen vanaf baseline in pijnscores bij hetzij de met methylnaltrexonbromide of met placebo behandelde patiënten.

Het gebruik van methylnaltrexonbromide voor het behandelen van opioïd-geïnduceerde obstipatie langer dan 48 weken is niet geëvalueerd in klinische trials.

*Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassen patiënten met ziekte in een gevorderd stadium*

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 0,3 mg/kg versus placebo. De dubbelblinde dosis werd gevolgd door een open-label, 4 weken durende doseringsperiode, waarin methylnaltrexonbromide indien nodig gebruikt kon worden, niet vaker dan 1 dosis per 24-uursperiode. Gedurende beide onderzoeksperiodes, 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 defecatie 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 0,30 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 defecatie zonder rescue-middel binnen 4 uur na de eerste dosis van studiemedicatie en proportie van patiënten met een defecatie zonder rescue-middel binnen 4 uur na ten minste 2 van de eerste 4 doses geneesmiddel. Patiënten behandeld met methylnaltrexonbromide hadden een hogere defecatiegraad binnen 4 uur na de eerste dosis (48 %) dan de met placebo behandelde patiënten (16 %);  $p < 0,0001$ . Met methylnaltrexonbromide behandelde patiënten hadden ook significant hogere mate van defecatie 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 defecatie 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 plasmaconcentratietijdcurve (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

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

### Biotransformatie

Methylnaltrexonbromide wordt bij de mens in geringe mate gemetaboliseerd gebaseerd op de hoeveelheid methylnaltrexonbromidemetabolieten 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 methylnaltrexonbromide om naltrexon te produceren is niet significant, slechts 0,06 % van de toegediende dosis.

### Eliminatie

Methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide. De klaring van methylnaltrexonbromide door de nieren verminderde met een toenemende mate van nierinsufficiëntie. Ernstige nierinsufficiëntie gaf een 8- tot 9-voudige vermindering van de renale klaring van methylnaltrexonbromide; echter, dit had slechts een 2-voudige toename van de totale blootstelling (AUC) aan methylnaltrexonbromide 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.

#### *Pediatische patiënten*

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

#### *Oudere patiënten*

In een onderzoek waarbij de farmacokinetische profielen werden vergeleken na enkelvoudige en meervoudige dosis van intraveneus methylnaltrexonbromide 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 methylnaltrexonbromide mg/kg dosis-aangepaste blootstelling toenam met toename van het lichaamsgewicht. De gemiddelde blootstelling aan methylnaltrexonbromide 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, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. 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.

Er zijn studies uitgevoerd bij jonge ratten en honden. Na intraveneuze injectie met methylnaltrexonbromide, bleken jonge ratten gevoeliger te zijn voor methylnaltrexon-gerelateerde toxiciteit dan volwassen ratten. Na toediening van methylnaltrexonbromide gedurende 13 weken aan jonge ratten, kwamen klinische bijwerkingen voor (incidentie van convulsies en ademhalingsmoeilijkheden) bij doseringen ( $\geq 3$  mg/kg/dag) en blootstellingen (5,4 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen bij een subcutane dosis van 0,15 mg/kg) die lager waren dan die soortgelijke toxiciteit bij volwassen ratten (20 mg/kg/dag) veroorzaakten. Er kwamen geen bijwerkingen voor bij jonge ratten bij 1 mg/kg/dag of bij volwassen ratten bij 5 mg/kg/dag (respectievelijk 1,6 maal en 7,8 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen na een subcutane dosis van 0,15 mg/kg).

Na intraveneuze injectie met methylnaltrexonbromide gedurende 13 weken, werd een vergelijkbare methylnaltrexon gerelateerde toxiciteit waargenomen bij zowel jonge als volwassen honden. Bij volwassen en jonge honden die 20 mg/kg/dag methylnaltrexonbromide kregen, werden klinische tekenen indicatief voor CNS toxiciteit en verlenging van het QTc-interval waargenomen. Er kwamen geen bijwerkingen voor bij jonge ratten bij 1 mg/kg/dag of bij volwassen ratten bij 5 mg/kg/dag (respectievelijk 44 maal en 7,8 maal de blootstelling (AUC) bij volwassen mensen na een subcutane dosis van 0,15 mg/kg).

## **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**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden.

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

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,6 ml oplossing voor injectie.

Voorgevulde injectiespuit van helder type I glas met roestvrijstalen naald, plastic zuiger, en polypropyleen hard naalddopje

Verpakkingsgrootten van 4, 7, 8 en 10 voorgevulde injectiespuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 juli 2008

Datum van laatste verlenging: 27 mei 2013

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,  
ul. Kosztowska 21,  
41-409 Mysłowice,  
Polen

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

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

## **A. ETIKETERING**

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

**TEKST OMDOOS (FLACON PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/001

**13. BATCHNUMMER**

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

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



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

**TEKST OMDOOS (FLACON PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

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

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/002

**13. BATCHNUMMER**

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

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**TEKST OMDOOS (FLACON PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

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

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/003

**13. BATCHNUMMER**

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

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TEKST DOOS (VOORGEVULDE SPUIT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 8 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit  
Methylnaltrexonbromide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde injectiespuit van 0,4 ml bevat 8 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  
4 voorgevulde injectiespuiten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**TEKST DOOS (VOORGEVULDE SPIJT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 8 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit  
Methylnaltrexonbromide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde injectiespuit van 0,4 ml bevat 8 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

7 voorgevulde injectiespuiten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.



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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**TEKST DOOS (VOORGEVULDE SPIJT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 8 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit  
Methylnaltrexonbromide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde injectiespuit van 0,4 ml bevat 8 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

8 voorgevulde injectiespuiten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**TEKST DOOS (VOORGEVULDE SPIJT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 8 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit  
Methylnaltrexonbromide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde injectiespuit van 0,4 ml bevat 8 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

10 voorgevulde injectiespuiten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**TEKST DOOS (VOORGEVULDE SPIJT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 12 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit  
Methylnaltrexonbromide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde injectiespuit 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

4 voorgevulde injectiespuiten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**TEKST DOOS (VOORGEVULDE SPIJT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 12 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit  
Methylnaltrexonbromide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde injectiespuit 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

7 voorgevulde injectiespuiten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.



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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/009

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**TEKST DOOS (VOORGEVULDE SPIJT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 12 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit  
Methylnaltrexonbromide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde injectiespuit 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

8 voorgevulde injectiespuiten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**TEKST DOOS (VOORGEVULDE SPIJT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 12 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit  
Methylnaltrexonbromide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde injectiespuit 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

10 voorgevulde injectiespuiten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/463/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKETTEKST VOOR DE TRAYDEKSEL (VOORGEVULDE INJECTIESPUIT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 12 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Methylnaltrexonbromide

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

Bausch Health Ireland Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Subcutaan gebruik

Bewaren beneden 30°C.

De voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

0,6 ml oplossing (12 mg methylnaltrexonbromide)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR INJECTIESPUIT ETIKET**

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

Relistor 8 mg injectie  
Methylnaltrexonbromide  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

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

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKETTEKST VOOR DE TRAYDEKSEL (VOORGEVULDE INJECTIESPUIT PRESENTATIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Relistor 8 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit

Methylnaltrexonbromide

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

Bausch Health Ireland Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Subcutaan gebruik (SC)

Bewaren beneden 30°C.

De voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

0,4 ml oplossing (8 mg methylnaltrexonbromide)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR INJECTIESPUIT ETIKET**

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

Relistor 12 mg injectie  
Methylnaltrexonbromide  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

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

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKETTEKST VOOR DE TUSSENDOOS (INJECTIEFLACON PRESENTATIE)**

**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**

Bausch Health Ireland Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

De naald van de spuit trekt zich na gebruik terug

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR INJECTIEFLACON ETIKET**

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

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

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

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

0,6 ml oplossing (12 mg methylnaltrexonbromide)

**6. OVERIGE**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

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

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Relistor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Relistor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Relistor bevat een werkzame stof die methylnaltrexonbromide wordt genoemd die werkt door het blokkeren van de bijwerkingen van opioïde pijnstillers die de darm beïnvloeden.

Relistor behandelt constipatie die veroorzaakt wordt door geneesmiddelen voor matige tot ernstige pijn, opioïden genaamd (bijvoorbeeld morfine of codeïne). Het wordt gebruikt voor patiënten wanneer andere geneesmiddelen voor constipatie, laxeremiddelen genoemd, niet goed genoeg gewerkt hebben. Opioïden worden door uw arts voorgeschreven. Uw arts zal u vertellen of u moet stoppen of doorgaan met het innemen van uw gebruikelijke laxeremiddelen wanneer u begint met het gebruiken van dit geneesmiddel

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik bij volwassenen (vanaf 18 jaar en ouder).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw arts weet dat u een darmobstructie hebt of hebt gehad of dat uw darmen in een toestand zijn waarin onmiddellijk chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is (wat door uw arts gediagnosticeerd moet worden).

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Als u ernstige buikklachten hebt die aanhouden of erger worden, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, omdat dit symptomen kunnen zijn van een gat dat in uw darmwand (darmperforatie) aan het ontstaan is. Zie rubriek 4.
- Als u lijdt aan de Ziekte van Crohn of gastro-intestinale zweren heeft.
- Als u zich misselijk voelt, moet braken, rilt, zweet, buikpijn hebt en/of een snelle hartslag voelt kort na het nemen van Relistor, praat dan met uw arts
- Als u een ernstige lever- of nierziekte hebt.

- Als zich ernstige of aanhoudende diarree voordoet (frequent voorkomende waterige ontlasting), stop dan de therapie en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- Het is belangrijk om dicht bij een toilet te zijn en indien nodig hulp bij de hand te hebben, aangezien ontlasting binnen 30 minuten na de injectie van het geneesmiddel kan optreden.
- Raadpleeg uw arts als u aanhoudende buikpijn, misselijkheid of braken dat begint of verergert ervaart.
- Raadpleeg ook alstublieft uw arts als u een colostomie, een slang in uw buik (peritoneaalkatheter) hebt of aan divertikels lijdt, of fecale impactie hebt daar men onder deze omstandigheden voorzichtig moet zijn met dit geneesmiddel.
- Als u ondersteunende zorg ontvangt voor uw ziekte in een gevorderd stadium zal dit geneesmiddel alleen gedurende een beperkte tijd worden gebruikt. Dit zal gewoonlijk minder dan 4 maanden zijn.
- Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met obstipatie die niet door opioïden wordt veroorzaakt. Als u aan constipatie leed voordat u opioïden moest nemen (tegen pijn), raadpleeg dan uw arts.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar omdat de mogelijke risico's en voordelen niet bekend zijn.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Relistor nog andere geneesmiddelen, hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Uw arts kan u toestaan om andere geneesmiddelen te gebruiken, inclusief middelen die voor obstipatie worden gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

De effecten van methylnaltrexonbromide bij zwangere vrouwen zijn onbekend. Uw arts zal beslissen of u Relistor kunt gebruiken wanneer u zwanger bent.

Vrouwen die dit geneesmiddel gebruiken, dienen geen borstvoeding te geven, aangezien het niet bekend is of methylnaltrexonbromide in de moedermelk overgaat.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Duizeligheid is een vaak voorkomende bijwerking van dit geneesmiddel. Dit kan uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

### **Relistor bevat natrium**

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

## **3. Hoe gebruikt u Relistor?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosis voor patiënten met langdurige pijn (behalve patiënten die ondersteunende zorg krijgen voor ziekte in een gevorderd stadium) is 12 mg methylnaltrexonbromide (0,6 ml oplossing) gegeven als een injectie onder de huid, waar nodig, maar ten minste 4 keer per week gegeven en tot maximaal eens per dag (7 keer per week).

De aanbevolen dosis voor patiënten die ondersteunende zorg ontvangen voor ziekte in een gevorderd stadium is 8 mg (0,4 ml oplossing) voor patiënten die 38-61 kg wegen of 12 mg (0,6 ml oplossing) voor patiënten die 62-114 kg wegen. De dosis wordt elke 48 uur (elke twee dagen) toegediend als een injectie onder de huid.

Uw arts zal uw dosis bepalen.

Dit geneesmiddel wordt gegeven als onderhuidse injectie (subcutane injectie) in ofwel (1) uw bovenbenen (dijen), (2) uw buik (maagstreek) en (3) uw bovenarm (indien u niet zelf injecteert). (Zie INSTRUCTIES VOOR HET VOORBEREIDEN EN HET TOEDIENEN VAN EEN RELISTOR-INJECTIE aan het einde van deze bijsluiter).

U kunt binnen enkele minuten tot een paar uur na de injectie een ontlasting hebben; het wordt daarom aanbevolen om een toilet of bedpan dichtbij te hebben.

#### **Hebt u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer van dit middel hebt gebruikt dan zou mogen (hetzij door per keer teveel te injecteren, hetzij door meer dan één injectie in 24 uur te gebruiken), kunt u zich bij het opstaan duizelig voelen; neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. Houd de buitenverpakking bij de hand, zelfs als deze leeg is.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeet, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of apotheker. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Indien u wilt stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel dient u contact op te nemen met uw arts of apotheker.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Er zijn gevallen gemeld van het zich ontwikkelen van een gat in de darmwand (darmperforatie) bij patiënten die Relistor gebruiken. Hoe vaak dit gebeurt, is niet duidelijk uit de beschikbare gegevens. Als u buikpijn krijgt die hetzij ernstig is of niet weggaat, stop dan met het nemen van dit geneesmiddel en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor en kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen. Als u deze bijwerkingen ondervindt, die hetzij ernstig zijn of niet weggaan, neem dan contact op met uw arts:

- Abdominale pijn (buikpijn)
- Misselijkheid
- Diarree (frequent voorkomen van waterige ontlasting)
- Flatulentie (winderigheid)

Andere vaak voorkomende bijwerkingen die tot 1 op de 10 personen kunnen treffen zijn:

- Duizeligheid (licht gevoel in het hoofd)
- Opioid-ontwenningachtige symptomen (kan elk van de volgende zijn: het koud hebben, rillen, loopneus, zweten, rechtopstaand haar, rood aanlopen, snelle hartslag)
- Reactie op de plaats van injectie (bijv. steken, branderigheid, pijn, roodheid, oedeem)
- Braken

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel alleen als de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel is en geen vlokken of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is methylnaltrexonbromide. Elke injectieflacon van 0,6 ml bevat 12 mg methylnaltrexonbromide. Eén ml oplossing bevat 20 mg methylnaltrexonbromide.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumcalciumedetaat, glycinehydrochloride, water voor injecties, hydrochloorzuur (om de pH aan te passen) en natriumhydroxide (om de pH aan te passen).

#### **Hoe ziet Relistor eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Relistor is een oplossing voor injectie. De oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel en het bevat geen vlokken of deeltjes.

Elke injectieflacon bevat 0,6 ml oplossing.

Verpakkingen met meer dan één injectieflacon bevatten binnendozen met: één injectieflacon, één 1 ml injectiespuit met intrekbare injectienaald en twee alcoholdoekjes.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar:



Eén injectieflacon

Verpakking met 2 injectieflacons, 2 injectiespuiten met intrekbare injectienaald en 4 alcohol doekjes (d.w.z. 2 binnendozen)

Verpakking met 7 injectieflacons, 7 injectiespuiten met intrekbare injectienaald en 14 alcohol doekjes (d.w.z. 7 binnendozen)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,  
ul. Kosztowska 21,  
41-409 Mysłowice,  
Polen

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

### **PATIENTENCHECKLIST**

Dit gedeelte bevat belangrijke vragen die u moet beantwoorden voordat u Relistor gaat gebruiken en gedurende de behandeling met Relistor.

Als u Nee antwoordt op één van de volgende vragen gedurende uw behandeling met uw geneesmiddel, neem dan alstublieft contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

1. Krijgt u een opioïdbehandeling (bijvoorbeeld morfine of codeïne) voor uw ziekte?
2. Is het 48 uur of langer geleden sinds uw laatste ontlasting?
3. Bent u bekend met de techniek van het zelfinjecteren of hebt u dit met uw arts (of verpleegkundige of apotheker) besproken?
4. Bent u mobiel genoeg om het toilet te bereiken, of hebt u een verzorger die op u let en u kan helpen?
5. Hebt u een contactnummer van uw wijkverpleegkundige of het gezondheidscentrum?

### **INSTRUCTIES VOOR HET BEREIDEN EN TOEDIENEN VAN EEN RELISTOR-INJECTIE**

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

Inleiding

Stap 1: Voorbereiding voor een injectie

- Stap 2: Het voorbereiden van de injectiespuit
- Stap 3: Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats
- Stap 4a: Het injecteren van Relistor uit een verpakking met een injectiespuit met intrekbare naald
- Stap 4b: Het injecteren van Relistor met een standaard spuit en injectienaald
- Stap 5: Weggooien van de benodigdheden

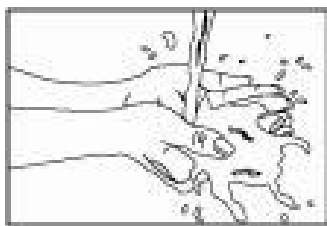
## Inleiding

In de volgende instructies wordt uitgelegd hoe Relistor moet worden geïnjecteerd. U wordt vriendelijk verzocht de instructies zorgvuldig door te lezen en ze stap voor stap te volgen. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal de technieken van zelfinjectie met u doornemen. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe u de injectie moet toedienen. Deze injectie mag niet met enig ander geneesmiddel in dezelfde spuit worden gemengd.

U kunt ofwel een verpakking krijgen met een binnendoos met alle benodigdheden voor de injectie ofwel alleen een enkele flacon. Als u alleen de flacon ontvangt, dient u te zorgen voor alcoholdoekjes en een injectiespuit.

### Stap 1: Voorbereiding voor een injectie

1. Kies een vlak, schoon, goed verlicht werkoppervlak waar u de inhoud van uw Relistor doos kunt uitleggen. Zorg ervoor dat u voldoende tijd beschikbaar hebt om de injectie te voltooien.
2. Was uw handen zorgvuldig met zeep en warm water.



3. Leg de benodigdheden voor de injectie klaar. Deze bestaan uit de Relistor injectieflacon, een 1 ml injectiespuit (met of zonder intrekbare naald), 2 alcoholdoekjes en een katoenen watje of gaasje.
4. Verzeker u ervan dat de oplossing in de injectieflacon helder is en kleurloos tot lichtgeel en geen vlokken of deeltjes bevat. Als dat niet zo is, gebruik de oplossing dan niet. Neem contact op met uw apotheker, verpleegkundige of arts voor assistentie.

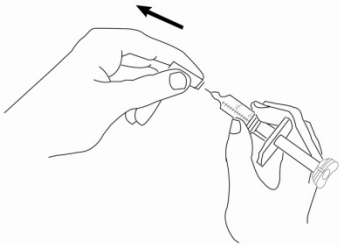
### Stap 2: Het voorbereiden van de injectiespuit

1. Verwijder de plastic beschermkap van de injectieflacon.



2. Maak de rubberen dop van de injectieflacon met een alcoholdoekje schoon en plaats de flacon op uw vlakke werkblad. Zorg ervoor dat u de rubberen stop niet meer aanraakt.

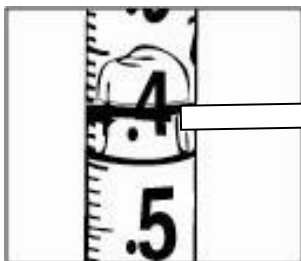
3. Neem de spuit van uw werkblad. Houd met één hand de spuit bij het reservoir vast en trek de beschermhuls van de naald er in een rechte lijn af. Leg de beschermhuls van de naald op het werkblad. Raak de naald NIET aan en zorg dat de naald nergens anders mee in contact komt.



Trek de zuiger van de spuit zorgvuldig terug tot hetzij het 0,4 ml streepje voor 8 mg Relistor of het 0,6 ml streepje voor 12 mg Relistor. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal u adviseren welke dosis zij hebben voorgeschreven voor u en hoe vaak toediening voor u nodig is. Voor patiënten die ondersteunende zorg ontvangen voor ziekte in een gevorderd stadium, worden de gebruikelijke doseringen weergegeven in de onderstaande tabel. De dosis wordt over het algemeen elke 48 uur gegeven (elke twee dagen) als een onderhuidse injectie.

<u>Gewicht van de patiënt in kg</u>	<u>Vul de injectiespuit tot ml niveau (dosis)</u>
Minder dan 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0.4 ml (8 mg)
62-114 kg	0.6 ml (12 mg)
Meer dan 114 kg	0,15 mg/kg

Voor patiënten met langdurige pijn (behalve patiënten die ondersteunende zorg krijgen voor ziekte in een gevorderd stadium), de injectiespuit vullen tot de 0,6 ml markering voor 12 mg Relistor.



Trek de zuiger zorgvuldig terug tot het juiste niveau op de injectiespuit (bijv. 0,4 ml als men u 8 mg heeft voorgeschreven)

4. Steek de naald recht door het midden van de stop van de injectieflacon. De naald niet onder een hoek insteken, aangezien de naald kan buigen of breken. Houd met de andere hand de flacon op het werkvlak zodat deze niet kan wegglijden. U voelt een lichte weerstand als de naald door de stop gaat. Kijk naar het uiteinde van de naald in de injectieflacon.

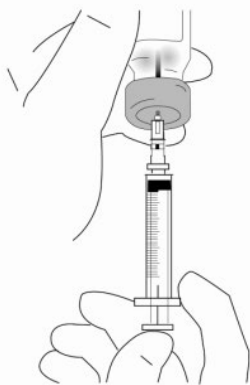


5. Duw, om de lucht uit de spuit te verwijderen, voorzichtig de zuiger naar beneden om de lucht in de injectieflacon te injecteren.

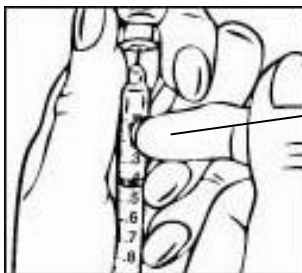


6. Als u de bijgeleverde spuit met intrekbare injectienaald gebruikt, **DUW DE ZUIGER DAN NIET HELEMAAL NAAR BENEDEN**. Verzekert u ervan dat u stopt met het naar beneden duwen van de zuiger zodra u weerstand voelt. Als u de zuiger helemaal naar beneden duwt, zult u een ‘klik’-geluid horen. Dit betekent dat het veiligheidsmechanisme is geactiveerd, en dat de naald in de spuit zal verdwijnen. Als dit gebeurt moet u het product weggooien en opnieuw beginnen met een andere injectieflacon en spuit.

Draai, met de naald nog steeds in de flacon, de injectieflacon ondersteboven. Houd de spuit op ooghoogte zodat u de doseerstreepjes kunt zien en verzekert u ervan dat het uiteinde van de naald constant in de vloeistof is. Duw de zuiger langzaam naar beneden tot het 0,4 ml of 0,6 ml streepje op de spuit, of volgens voorschrift afhankelijk van de dosis die is voorgeschreven door uw arts, verpleegkundige of apotheker. Het kan zijn dat u wat vloeistof of enige luchtbelletjes in de injectieflacon ziet als de spuit voldoende gevuld is. Dit is normaal.

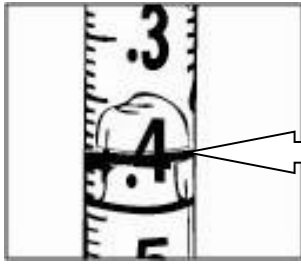


7. Controleer, met de naald nog steeds in de ondersteboven gehouden injectieflacon of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Tik zachtjes tegen de spuit om luchtbelletjes in de spuit te laten opstijgen; zorg ervoor dat u de injectieflacon en de spuit goed vasthoudt. Duw de zuiger langzaam omhoog totdat alle luchtbelletjes zijn verdwenen. Als u de oplossing in de injectieflacon terugspuit, trek de zuiger dan langzaam terug om de juiste hoeveelheid oplossing in de spuit op te zuigen. Door het veiligheidsontwerp van de spuit kan een klein luchtbelletje achterblijven. Er is geen reden om u hierover zorgen te maken aangezien dit geen effect heeft op de nauwkeurigheid van de dosis en geen gezondheidsrisico's met zich mee brengt.



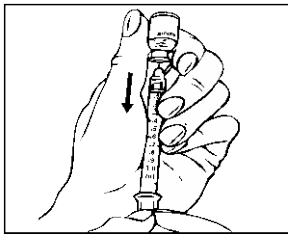
Tik op de omgekeerde injectiespuit en duw alle luchtbelletjes naar buiten met de plunjer

8. Verzekert u er altijd van dat de juiste dosis in de spuit zit. Als u twijfelt, raadpleeg dan alstublieft uw arts, verpleegkundige of apotheker.



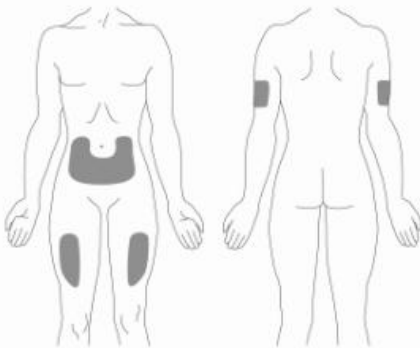
Controleer of u het juiste dosisniveau in de injectiespuit hebt (bijv. 0,4 ml als men u 8 mg heeft voorgeschreven)

9. Verwijder de spuit en de naald uit de injectieflacon. Zorg dat de naald aan de spuit vast blijft. Raak de naald niet aan en laat de naald nergens tegenaan komen. Nadat u het geneesmiddel in de injectiespuit hebt getrokken, moet het binnen 24 uur worden gebruikt omdat Relistor wordt beïnvloed door licht en mogelijk niet goed werkt wanneer het langer dan 24 uur in de injectiespuit blijft.



### Stap 3: Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats

1. De drie aanbevolen plaatsen op het lichaam voor injectie van Relistor zijn: (1) uw bovenbenen (dijen), (2) de buik (maagstreek) en (3) uw bovenarmen (alleen als iemand anders u injecteert).

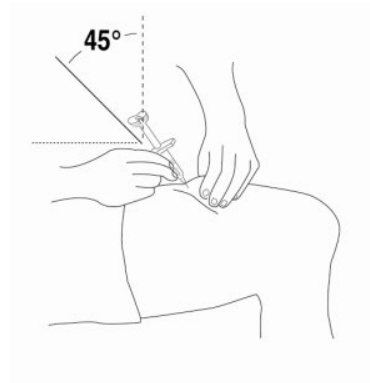


2. Het wordt aanbevolen voor elke nieuwe injectie een andere plaats te gebruiken. Vermijd herhaalde injecties op exact dezelfde plaats als eerder is gebruikt. Niet injecteren in gebieden waar de huid teer, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont. Vermijd gebieden met littekens of striae.
3. Veeg de injectieplaats met een alcoholdoekje schoon om het gebied van de huid waar Relistor geïnjecteerd moet worden voor te bereiden. **RAAK DIT GEBIED NIET MEER AAN VOOR HET INJECTEREN.** De injectieplaats aan de lucht laten drogen voordat geïnjecteerd wordt.



#### **Stap 4a: Het injecteren van Relistor uit een verpakking met een injectiespuit met intrekbare naald**

1. Houd de gevulde spuit met de naald naar boven gericht en controleer de spuit opnieuw op luchtbellens. Indien luchtbellens aanwezig zijn, tik dan zachtjes met uw vinger tegen de spuit totdat de bellens opstijgen naar de bovenkant van de spuit. Duw de zuiger langzaam omhoog om de luchtbellens uit de spuit te duwen.
2. Houd de spuit met één hand vast als een potlood. Gebruik de andere hand om de gereinigde huid zachtjes samen te knijpen en houd de huid stevig vast.
3. Duw de naald met een snelle, korte beweging onder een lichte hoek (45 graden) door de huid.

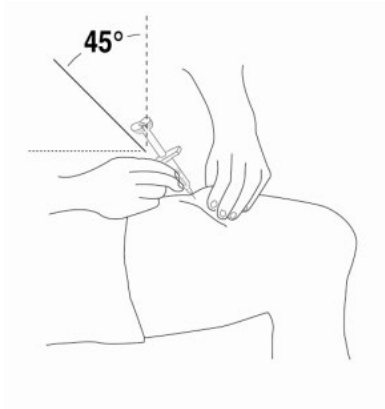


4. Als de naald in de huid is gebracht, laat dan de huid los en duw, om Relistor te injecteren, de zuiger langzaam helemaal naar beneden totdat de spuit leeg is en u een klik hoort.
5. Als u een klik-geluid hoort betekent dit dat de volledige inhoud geïnjecteerd is. De naald wordt automatisch teruggetrokken uit de huid en afgedekt. Het kan een beetje bloeden op de injectieplaats. U kunt een wattenbolletje of een gaasje op de injectieplaats drukken. Wrijf niet op de plaats van de injectie. Indien nodig kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken.



#### **Stap 4b: Het injecteren van Relistor met een standaard spuit en injectienaald**

1. Houd de gevulde spuit met de naald naar boven gericht en controleer de spuit opnieuw op luchtbellens. Indien luchtbellens aanwezig zijn, tik dan zachtjes met uw vinger tegen de spuit totdat de bellens opstijgen naar de bovenkant van de spuit. Duw de zuiger langzaam omhoog om de luchtbellens uit de spuit te duwen.
2. Houd de spuit met één hand vast als een potlood. Gebruik de andere hand om de gereinigde huid zachtjes samen te knijpen en houd de huid stevig vast.
3. Duw de naald met een snelle, korte beweging onder een lichte hoek (45 graden) door de huid.



4. Als de naald in de huid is gebracht, laat dan de huid los en duw de zuiger langzaam naar beneden om alle Relistor te injecteren.
5. Trek de naald, als de injectiespuit leeg is, snel uit de huid onder dezelfde hoek als waaronder hij is ingebracht. Het kan een beetje bloeden op de injectieplaats. U kunt een wattenbolletje of een gaasje op de injectieplaats drukken. Wrijf niet op de plaats van de injectie. Indien nodig kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken.



#### **Stap 5: Weggoeien van de benodigdheden**

De spuit met intrekbare injectienaald of de spuit en naald mogen **NOOIT** opnieuw gebruikt worden. Doe **NOOIT** de dop weer op de naald. Gooi de spuit met intrekbare injectienaald of de naald en spuit weg in een afsluitbare, tegen prikken beveiligde container, volgens de instructies van uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Relistor 8 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit Relistor 12 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit Methylnaltrexonbromide**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Relistor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Relistor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Relistor bevat een werkzame stof die methylnaltrexonbromide wordt genoemd die werkt door het blokkeren van de bijwerkingen van opioïde pijnstillers die de darm beïnvloeden.

Het behandelt constipatie die veroorzaakt wordt door geneesmiddelen voor matige tot ernstige pijn, opioïden genaamd (bijvoorbeeld morfine of codeïne). Het wordt gebruikt voor patiënten wanneer andere geneesmiddelen voor constipatie, laxeermiddelen genoemd, niet goed genoeg gewerkt hebben. Opioïden worden door uw arts voorgeschreven. Uw arts zal u vertellen of u moet stoppen of doorgaan met het innemen van uw gebruikelijke laxeermiddelen wanneer u begint met het gebruiken van dit geneesmiddel.

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik bij volwassenen (vanaf 18 jaar en ouder).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw arts weet dat u een darmobstructie hebt of hebt gehad of dat uw darmen in een toestand zijn waarin onmiddellijk chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is (wat door uw arts gediagnosticeerd moet worden).

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Als u ernstige buiksymptomen hebt, die aanhouden of erger worden, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, omdat dit symptomen van een gat in uw darmwand (darmperforatie) zouden kunnen zijn. Zie rubriek 4.
- Als u lijdt aan de Ziekte van Crohn of gastro-intestinale zweren heeft.
- Als u zich misselijk voelt, moet braken, rilt, zweet, buikpijn hebt en / of een snelle hartslag voelt kort na het nemen van Relistor, praat dan met uw arts.
- Als u een ernstige lever- of nierziekte hebt



- Als zich ernstige of aanhoudende diarree voordoet (frequent voorkomende waterige ontlasting), stop dan de therapie en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- Het is belangrijk om dicht bij een toilet te zijn en indien nodig hulp bij de hand te hebben, aangezien ontlasting binnen 30 minuten na de injectie van het geneesmiddel kan optreden.
- Raadpleeg uw arts als u aanhoudende buikpijn, misselijkheid of braken dat begint of verergert ervaart.
- Raadpleeg ook alstublieft uw arts als u een colostomie, een slang in uw buik (peritoneaalkatheter) hebt of aan diverticulaire ziekte lijdt, of fecale impactie hebt daar men onder deze omstandigheden voorzichtig moet zijn met dit geneesmiddel.
- Als u ondersteunende zorg ontvangt voor uw ziekte in een gevorderd stadium, zal dit geneesmiddel alleen gedurende een beperkte tijd worden gebruikt. Dit zal gewoonlijk minder dan 4 maanden zijn.
- Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met obstipatie die niet door opioïden wordt veroorzaakt. Als u aan constipatie leed voordat u opioïden moest nemen (tegen pijn), raadpleeg dan uw arts.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar omdat de mogelijke risico's en voordelen niet bekend zijn.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Relistor nog andere geneesmiddelen, hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Uw arts kan u toestaan om andere geneesmiddelen in te nemen, inclusief middelen die voor obstipatie worden gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

De effecten van methylnaltrexonbromide bij zwangere vrouwen zijn onbekend. Uw arts zal beslissen of u Relistor kunt gebruiken wanneer u zwanger bent.

Vrouwen die dit geneesmiddel gebruiken, dienen geen borstvoeding te geven, aangezien het niet bekend is of methylnaltrexonbromide in de moedermelk overgaat.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Duizeligheid is een vaak voorkomende bijwerking van dit geneesmiddel. Dit kan uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

### **Relistor bevat natrium**

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

## **3. Hoe gebruikt u Relistor?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosis voor patiënten met langdurige pijn (behalve patiënten die ondersteunende zorg krijgen voor ziekte in een gevorderd stadium) is 12 mg methylnaltrexonbromide (0,6 ml oplossing) gegeven als een injectie onder de huid, waar nodig, maar ten minste 4 keer per week gegeven en tot maximaal eens per dag (7 keer per week).

De 8 mg voorgevulde injectiespuit zal uitsluitend worden gebruikt voor het behandelen van deze patiënten als de dosis moet worden verlaagd in verband met een ander medisch probleem.

De aanbevolen dosering voor patiënten die ondersteunende zorg ontvangen bij ziekte in een gevorderd stadium is 8 mg (0,4 ml oplossing) voor patiënten die 38-61 kg wegen of 12 mg (0,6 ml oplossing) voor patiënten die 62-114 kg wegen. De dosering wordt elke 48 uur (elke twee dagen) toegediend als een injectie onder de huid.

Uw arts zal uw dosis bepalen.

Als u minder dan 38 kg of meer dan 114 kg weegt, moet u injectieflacons met Relistor gebruiken omdat in dat geval de juiste dosis niet nauwkeurig met deze voorgevulde spuiten kan worden toegediend. Dit geneesmiddel wordt gegeven als onderhuidse injectie (subcutane injectie) in ofwel (1) uw bovenbenen (dijen), (2) uw buik (maagstreek) en (3) uw bovenarm (indien u niet zelf injecteert). (Zie INSTRUCTIES VOOR HET VOORBEREIDEN EN HET TOEDIENEN VAN EEN RELISTOR-INJECTIE aan het einde van deze bijsluiting).

U kunt binnen enkele minuten tot een paar uur na de injectie een ontlasting hebben; het wordt daarom aanbevolen om een toilet of bedpan dichtbij te hebben.

#### **Hebt u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer van dit middel hebt gebruikt dan zou mogen (hetzij door per keer teveel te injecteren, hetzij door meer dan één injectie in 24 uur te gebruiken), kunt u zich bij het opstaan duizelig voelen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. Houd de buitenverpakking bij de hand, zelfs als deze leeg is.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeet, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of apotheker. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Indien u wilt stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel dient u contact op te nemen met uw arts of apotheker.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Er zijn gevallen gemeld van het zich ontwikkelen van een gat in de darmwand (maagdarmperforatie) bij patiënten die Relistor gebruiken. Hoe vaak dit gebeurt is niet duidelijk uit de beschikbare gegevens. Als u een maagpijn krijgt die hetzij ernstig is of niet weggaat, stop dan met het nemen van dit geneesmiddel en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor en kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen. Als u een van deze bijwerkingen ondervindt, die hetzij ernstig zijn of niet weggaan, neem dan contact op met uw arts:

- Abdominale pijn (buikpijn)
- Misselijkheid
- Diarree (frequent voorkomen van waterige ontlasting)

- Flatulentie (winderigheid)

Andere vaak voorkomende bijwerkingen die tot 1 op de 10 personen kunnen treffen zijn:

- Duizeligheid (licht gevoel in het hoofd)
- Opioïd-ontwenningachtige symptomen (kan elk van de volgende zijn: het koud hebben, rillen, loopneus, zweten, rechtopstaand haar, rood aanlopen, snelle hartslag)
- Reactie op de plaats van injectie (bijv. steken, branderigheid, pijn, roodheid, oedeem)
- Braken

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de deksel van de binnenverpakking en het injectiespuitlabel na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de voorgevulde injectiespuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel alleen als de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel is en geen vlokken of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is methylnaltrexonbromide. Elke injectiespuit van 0,4 ml bevat 8 mg methylnaltrexonbromide. Elke injectiespuit van 0,6 ml bevat 12 mg methylnaltrexonbromide. Eén ml oplossing bevat 20 mg methylnaltrexonbromide.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumcalciumedetaat, glycinehydrochloride, water voor injecties, hydrochloorzuur (om de pH aan te passen) en natriumhydroxide (om de pH aan te passen).

### Hoe ziet Relistor eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Relistor is een oplossing voor injectie. De oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel en het bevat geen vlokken of deeltjes.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar:

Verpakking met 4, 7, 8 of 10 voorgevulde injectiespuiten met naaldbescherming.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

### **PATIENTENCHECKLIST**

Dit gedeelte bevat belangrijke vragen die u moet beantwoorden voordat u Relistor gaat gebruiken en gedurende de behandeling met Relistor.

Als u Nee antwoordt op één van de volgende vragen gedurende uw behandeling met uw geneesmiddel, neem dan alstublieft contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

6. Krijgt u een opioïdbehandeling (bijvoorbeeld morfine of codeïne) voor uw ziekte?
7. Is het 48 uur of langer geleden sinds uw laatste ontlasting?
8. Bent u bekend met de techniek van het zelfinjecteren of hebt u dit met uw arts (of verpleegkundige of apotheker) besproken?
9. Bent u mobiel genoeg om het toilet te bereiken, of hebt u een verzorger die op u let en u kan helpen?
10. Hebt u een contactnummer van uw wijkverpleegkundige of het gezondheidscentrum?

### **INSTRUCTIES VOOR HET BEREIDEN EN TOEDIENEN VAN EEN RELISTOR-INJECTIE**

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

#### **Inleiding**

Stap 1: Voorbereiding voor een injectie

Stap 2: Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats

Stap 3: Het injecteren van Relistor uit een voorgevulde injectiespuit

Stap 4: Weggooien van de benodigdheden

#### **Inleiding**

De volgende instructies leggen uit hoe een Relistor injectie moet worden voorbereid en toegediend met een voorgevulde injectiespuit. U wordt vriendelijk verzocht deze instructies te lezen en ze stap voor stap te volgen. U krijgt instructies van uw arts, verpleegkundige of apotheker over de technieken

van zelfinjectie. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe u de injectie moet voorbereiden en toedienen.

### **Belangrijke aanwijzingen:**

- **Gebruik een voorgevulde injectiespuit met Relistor niet meer dan één keer, zelfs als er nog geneesmiddel in de injectiespuit zit**
- **Gooi de Relistor voorgevulde injectiespuit na gebruik op een veilige manier weg (Stap 4).**
- **Doe de dop niet terug op gebruikt naalden, om verwonding door naaldprikken te voorkomen.**

Leg de benodigdheden voor de injectie klaar:

1. Relistor voorgevulde injectiespuit
2. Alcoholdoekje
3. Wattenbolletje of gaasje
4. Pleister

### **Stap 1: Voorbereiding voor een injectie**

1. Kies een vlak, schoon, goed verlicht werkoppervlak waar u de inhoud van uw Relistor doos kunt uitleggen. Zorg ervoor dat u voldoende tijd beschikbaar hebt om de injectie te voltooien.
2. Was uw handen zorgvuldig met zeep en warm water.



3. Kijk naar de voorgevulde injectiespuit. Verzekert u ervan dat de door uw arts voorgeschreven dosis overeenkomt met de dosis op het etiket van de voorgevulde injectiespuit.

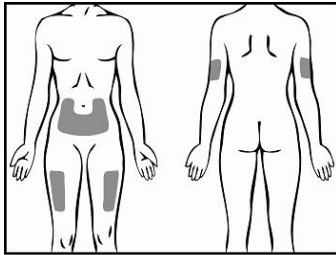


4. Verzekert u ervan dat de vloeistof in de voorgevulde injectiespuit helder is en kleurloos tot lichtgeel en geen vlokken of deeltjes bevat. Als dat niet zo is, gebruik de oplossing dan niet, en neem contact op met uw verpleegkundige, arts of apotheker.
5. Houd met één hand de voorgevulde injectiespuit stevig bij het reservoir vast en trek het naalddopje er in een rechte lijn af.  
De naald niet aanraken of ergens tegenaan laten komen.

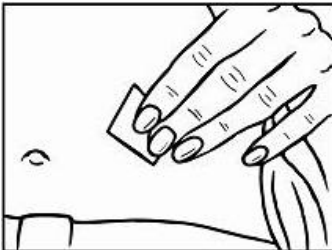


## Stap 2: Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats

1. De drie aanbevolen plaatsen op het lichaam voor injectie van Relistor zijn: (1) uw bovenbenen (dijen), (2) de buik (maagstreek) en (3) uw bovenarmen (alleen als iemand anders u injecteert).



2. Het wordt aanbevolen voor elke nieuwe injectie een andere plaats te gebruiken. Vermijd herhaalde injecties op exact dezelfde plaats als eerder is gebruikt. Niet injecteren in gebieden waar de huid teer, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont. Vermijd gebieden met littekens of striae.
3. Maak de injectieplaats met een alcoholdoekje schoon en laat deze drogen. Raak dit gebied niet meer aan voor het injecteren.



## Stap 3: Het injecteren van Relistor uit een voorgevulde injectiespuit

1. Houd de spuit met één hand vast als een potlood. Gebruik de andere hand om de gereinigde huid zachtjes samen te knijpen en houd de huid stevig vast.



2. Duw de naald met een snelle, korte beweging onder een lichte hoek (45 graden) door de huid.



3. Als de naald in de huid is gebracht, laat dan de huid los en duw de zuiger langzaam naar beneden om alle Relistor te injecteren.



4. Trek de naald snel uit de huid en houdt deze onder dezelfde hoek als waaronder hij is ingebracht. Haal uw duim en wijsvinger van de zuiger af zodat de beschermhuls de naald kan bedekken. Het kan een beetje bloeden op de injectieplaats.



5. U kunt een wattenbolletje of een gaasje op de injectieplaats drukken. Wrijf niet op de plaats van de injectie. Indien nodig kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken.



#### Stap 4: Weggoien van de benodigheden

De voorgevulde injectiespuit mag **NOOIT** opnieuw gebruikt worden. Doe **NOOIT** de dop weer op de naald. Gooi de voorgevulde injectiespuit weg volgens de instructies van uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Gooi de voorgevulde injectiespuit in een afsluitbare container die tegen prikken bestand is. U kunt een container voor scherpe onderdelen gebruiken (zoals een gele container voor gevaarlijke objecten). Vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker om instructies voor het op de juiste manier weggooien (vernietigen) van de container. Er kunnen lokale wetten zijn voor het weggooien van naalden en injectiespuiten.