

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Relistor 12 mg/0,6 mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone.
Un mL de solution contient 20 mg de bromure de méthylnaltrexone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune pâle, totalement exempte de toute particule visible.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Relistor est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant de douleurs chroniques (sauf les patients en soins palliatifs atteints d'une pathologie avancée)

La dose recommandée de bromure de méthylnaltrexone est de 12 mg (0,6 mL de solution) par voie sous-cutanée selon les besoins, administrée sous forme de 4 doses par semaine au moins, jusqu'à concurrence d'une dose par jour (7 doses par semaine).

Chez ces patients, les laxatifs habituels doivent être arrêtés dès le commencement du traitement par Relistor (voir rubrique 5.1).

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant d'une pathologie avancée (patients en soins palliatifs)

La posologie recommandée de bromure de méthylnaltrexone est de 8 mg (0,4 mL de solution) (pour les patients pesant de 38 à 61 kg) ou de 12 mg (0,6 mL de solution) (pour les patients pesant de 62 à 114 kg).

Le schéma d'administration recommandé est d'une dose unique un jour sur deux. Les doses peuvent également être administrées à intervalles plus longs, selon le besoin clinique.

Les patients ne peuvent recevoir deux doses consécutives à 24 heures d'intervalle seulement lorsqu'aucun effet (reprise du transit) n'a été observé avec la dose de la veille.

Les patients dont le poids est en dehors des intervalles spécifiés doivent recevoir une dose de 0,15 mg/kg. Le volume à injecter pour ces patients doit être calculé comme suit :

Dose (mL) = poids du patient (kg) x 0,0075

Chez les patients en soins palliatifs, Relistor est ajouté aux laxatifs habituels (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), la dose de bromure de méthylnaltrexone doit être réduite de 12 mg à 8 mg (0,4 mL de solution) pour ceux pesant entre 62 et 114 kg. Les patients présentant une insuffisance rénale et dont le poids est en dehors de l'intervalle compris entre 62 et 114 kg (voir rubrique 5.2) doivent réduire leur dose en mg/kg de moitié (50 %). Ces patients doivent utiliser les flacons de Relistor et ne pas utiliser la seringue pré-remplie. En l'absence de données disponibles, le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2).

En l'absence de données disponibles, le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bromure de méthylnaltrexone chez l'enfant âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Relistor est administré par voie sous-cutanée.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection et de ne pas injecter dans les zones où la peau est amincie, ecchymotique, rouge ou indurée. Les zones de cicatrices ou de vergetures doivent être évitées.

Les trois zones du corps recommandées pour l'injection de Relistor sont les cuisses, l'abdomen et le haut des bras.

Relistor peut être injecté indifféremment pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation du bromure de méthylnaltrexone est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée, chez les patients présentant un risque accru d'obstruction récurrente ou chez les patients présentant un abdomen chirurgical aigu en raison du risque potentiel de perforation gastrointestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sévérité et aggravation des symptômes

Il faut informer les patients qu'ils doivent signaler rapidement tout symptôme sévère, qui persiste ou qui s'aggrave.

Si une diarrhée sévère ou persistante survient au cours du traitement, il sera demandé aux patients de ne pas poursuivre le traitement par le bromure de méthylnaltrexone et de consulter leur médecin.

Constipation non liée aux opioïdes

L'activité du bromure de méthylnaltrexone a été étudiée chez des patients présentant une constipation liée aux opioïdes. Par conséquent, Relistor ne doit pas être utilisé pour traiter les patients présentant une constipation non liée à l'utilisation d'opioïdes.

Reprise rapide du transit

Les données des essais cliniques suggèrent que le traitement par le bromure de méthylnaltrexone peut entraîner une reprise rapide du transit (dans les 30 à 60 minutes en moyenne).

Durée du traitement

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes ayant une pathologie avancée

Le traitement par le bromure de méthylnaltrexone n'a pas été étudié chez les patients adultes ayant une pathologie avancée dans des essais cliniques pendant plus de 4 mois et ne doit donc être utilisé que pendant une durée de temps limitée (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique et rénale

Le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Affections gastro-intestinales (GI) et perforation GI

Le bromure de méthylnaltrexone doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées.

En l'absence de données d'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez les patients présentant une colostomie, un cathéter péritonéal, une pathologie diverticulaire aigüe ou un fécalome, Relistor doit être administré avec prudence chez ces patients.

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant le bromure de méthylnaltrexone. et qui présentaient des pathologies sous-jacentes qui peuvent être associées à une altération, localisée ou diffuse, de la paroi gastro-intestinale (telles que ulcère gastroduodénal peptique, pseudo-occlusion (syndrome d'Ogilvie), maladie diverticulaire, tumeurs malignes infiltrantes des voies gastro-intestinales ou métastases péritonéales). Le rapport bénéfique risque doit être considéré lors de l'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez des patients présentant ces pathologies ou d'autres affections pouvant résulter en une altération de la paroi gastro-intestinale (ex, maladie de Crohn). Les patients doivent être surveillés pour les douleurs abdominales sévères, persistantes ou l'aggravation de celles-ci ; le bromure de méthylnaltrexone doit être arrêté si ces symptômes surviennent.

Sevrage des opioïdes

Des symptômes en relation avec l'arrêt des opioïdes, y compris hypersudation, frissons, vomissements, douleur abdominale, palpitations, et rougissement, ont été observés chez des patients traités par le bromure de méthylnaltrexone. Les patients présentant des lésions de la barrière hémato-encéphalique peuvent être sujets à un risque accru de sevrage aux opioïdes et/ou d'analgésie réduite. Cela doit être pris en compte lors de la prescription de bromure de méthylnaltrexone chez de tels patients.

Contenu en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le bromure de méthylnaltrexone ne modifie pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par les isozymes du cytochrome P450 (CYP). Le bromure de méthylnaltrexone est faiblement métabolisé par les isozymes du CYP. Les études de métabolisme *in vitro* suggèrent que le bromure de méthylnaltrexone n'inhibe pas l'activité du CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4, alors qu'il inhibe faiblement le métabolisme d'un modèle de substrat du CYP2D6. Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse clinique chez des adultes sains de sexe masculin, une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone n'a pas significativement influé sur le métabolisme du dextrométhorphane, un substrat du CYP2D6.

Le potentiel d'interaction médicamenteuse liée au transporteur de cations organiques (OCT) entre le bromure de méthylnaltrexone et un inhibiteur OCT a été étudié chez 18 sujets sains en comparant les profils pharmacocinétiques du bromure de méthylnaltrexone à dose unique avant et après des doses répétées de 400 mg de cimétidine. La clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone a diminué après administration de cimétidine à doses répétées (de 31 l/h à 18 l/h). Cette diminution a cependant entraîné une faible réduction de la clairance totale (de 107 l/h à 95 l/h). Par conséquent, aucune modification significative de l'ASC du bromure de méthylnaltrexone, autre celle de la C_{max} , n'a été observée avant et après l'administration de cimétidine à doses répétées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses élevées (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le bromure de méthylnaltrexone ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

L'excrétion du bromure de méthylnaltrexone dans le lait maternel n'est pas établie chez l'homme. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du bromure de méthylnaltrexone dans le lait maternel. Il convient de décider de poursuivre/arrêter l'allaitement maternel ou de poursuivre/arrêter le traitement par le bromure de méthylnaltrexone, en évaluant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport à ceux du traitement par le bromure de méthylnaltrexone pour la mère.

Fertilité

Des injections sous-cutanées de Relistor à raison de 150 mg/kg/jour ont réduit la fécondité chez le rat. Des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'être humain à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas affecté la fécondité ou les performances générales de reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bromure de méthylnaltrexone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir, ce qui peut avoir un effet sur la conduite des véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de l'ensemble des études cliniques contrôlées versus placebo, les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients exposés au bromure de méthylnaltrexone ont été des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées et des flatulences. Généralement, ces effets étaient légers ou modérés.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($1\geq 10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Affections du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses

Fréquent : symptômes analogues à ceux du sevrage des opioïdes (tels que frissons, tremblements, rhinorrhée, piloérection, bouffées de chaleur, palpitations, hypersudation, vomissements, douleur abdominale)

Affections gastro-intestinales

Indéterminé : perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

Fréquent : vomissements

Très fréquent : Douleurs abdominales, nausées, diarrhées, flatulences

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, œdème)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une étude chez des volontaires sains a mis en évidence une hypotension orthostatique associée à une dose de 0,64 mg/kg administrée en bolus intraveineux.

En cas de surdosage, les signes et symptômes d'hypotension orthostatique doivent être surveillés et rapportés à un médecin. Un traitement doit être initié si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Laxatifs, antagonistes des récepteurs périphériques aux opioïdes, code ATC : A06AH01

Mécanisme d'action

Le bromure de méthylnaltrexone est un antagoniste sélectif des opioïdes qui se lie au récepteur mu. Les études *in vitro* ont montré que le bromure de méthylnaltrexone est un antagoniste des récepteurs mu aux opioïdes (constante d'inhibition $[Ki] = 28\text{ nM}$), avec une affinité 8 fois plus faible pour les récepteurs kappa aux opioïdes ($Ki = 230\text{ nM}$) et une affinité largement réduite pour les récepteurs delta aux opioïdes.

En tant qu'ammonium quaternaire, la capacité du bromure de méthylnaltrexone à franchir la barrière hémato-encéphalique est limitée. Cela permet au bromure de méthylnaltrexone d'agir comme un antagoniste périphérique des récepteurs mu aux opioïdes au niveau des tissus tels que ceux du tractus gastro-intestinal, sans modifier les effets analgésiques à médiation opioïde sur le système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses

L'efficacité et la sécurité du bromure de méthylnaltrexone dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (étude 3356). Dans cette étude, l'âge médian des patients était de 49 ans (entre 23 et 83 ans) ; 60 % étaient des femmes. La majorité des patients avaient eu un diagnostic primaire de douleurs dorsales.

L'étude 3356 a comparé deux schémas posologiques de 4 semaines de bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour et de bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours, au placebo. La période de 4 semaines en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert de 8 semaines, pendant laquelle le bromure de méthylnaltrexone devait être utilisé en fonction des besoins, mais pas plus d'une fois par jour. Un total de 460 patients (bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour, n=150, bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours, n=148, placebo, n=162) ont été traités au cours de la période en double aveugle. Les patients avaient des antécédents de douleurs chroniques non cancéreuses et prenaient des opioïdes par voie orale, à des doses stables équivalant au moins à 50 mg de morphine par jour. Les patients souffraient de constipation liée aux opioïdes (< 3 selles sans médicament de secours par semaine pendant la période de sélection). Il a été demandé aux patients d'arrêter tous les traitements laxatifs précédemment utilisés.

Le premier critère principal d'évaluation était la proportion de patients ayant des selles sans secours (SSS) au cours des 4 heures suivant l'administration de la première dose et le deuxième critère était le pourcentage d'injections actives provoquant des SSS dans les 4 heures, au cours de la phase en double aveugle. Des SSS sont définies comme des selles se produisant sans l'utilisation de laxatifs au cours des 24 heures précédentes.

La proportion de patients ayant des SSS dans les 4 heures suivant la première dose était de 34,2 % dans le groupe combiné de bromure de méthylnaltrexone versus 9,9 % dans le groupe placebo (p <0,001). Le pourcentage moyen d'injections de bromure de méthylnaltrexone provoquant des selles dans les 4 heures était de 28,9 % et de 30,2 % respectivement pour les groupes traités « une fois par jour » et « tous les deux jours » par rapport à 9,4 % et 9,3 % respectivement pour les schémas posologiques correspondants, sous placebo (p < 0,001).

Un critère secondaire important concernait le changement moyen ajusté du nombre de SSS hebdomadaires par rapport aux valeurs de bases ; il était de 3,1 dans le groupe sous bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour, de 2,1 dans le groupe sous bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours et de 1,5 dans le groupe sous placebo pendant la période de 4 semaines en double aveugle. La différence entre le bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour et le placebo, de 1,6 SSS par semaine, est statistiquement significative (p < 0,001) et cliniquement importante.

Un autre critère secondaire a évalué la proportion de patients avec ≥ 3 SSS par semaine pendant la phase de 4 semaines en double aveugle. Ceci a été observé chez 59 % des patients du groupe recevant le méthylnaltrexone 12 mg quotidiennement (p <0,001 vs placebo), chez 61 % de ceux le recevant tous les deux jours (p <0,001 vs placebo) et chez 38 % des patients traités par placebo. Une analyse complémentaire a évalué le pourcentage de patients ayant ≥ 3 SSS complètes par semaine et une augmentation de ≥ 1 SSS complètes par semaine au cours d'au moins 3 des 4 semaines de traitement. Ceci a été observé chez 28,7 % des patients dans le groupe recevant le méthylnaltrexone 12 mg

quotidiennement ($p < 0,001$ vs placebo), chez 14,9 % de ceux le recevant tous les deux jours ($p = 0,012$ vs placebo) et chez 6,2 % des patients traités par placebo.

Il n'a pas été mis en évidence de différence selon le sexe, quant à la sécurité ou l'efficacité. L'effet en fonction de l'origine ethnique n'a pas pu être analysé étant donné que la population de l'étude était principalement d'origine caucasienne (90 %). La dose quotidienne médiane d'opioïde n'a pas changé de manière significative par rapport aux valeurs de base chez les patients traités par bromure de méthylnaltrexone ou chez ceux sous placebo.

Il n'y a pas eu de changements cliniquement significatifs des scores de douleur chez les patients sous bromure de méthylnaltrexone ou chez les patients sous placebo.

L'utilisation du bromure de méthylnaltrexone pour traiter la constipation liée aux opioïdes au-delà de 48 semaines n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques.

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant d'une pathologie avancée
L'efficacité et la tolérance du bromure de méthylnaltrexone dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients relevant de soins palliatifs ont été mises en évidence dans le cadre de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo. Dans ces études, l'âge médian était de 68 ans (de 21 à 100 ans) ; 51 % étaient de sexe féminin. Dans les deux études, les patients présentaient une pathologie terminale à un stade avancé avec une espérance de vie limitée, la majorité d'entre eux ayant un diagnostic primaire de cancer incurable ; les autres diagnostics primaires incluaient emphysème/BPCO terminale, affection cardiovasculaire/insuffisance cardiaque, maladie d'Alzheimer/démence, VIH/SIDA, ou autres pathologies à un stade avancé. Avant le dépistage, les patients présentaient une constipation liée aux opioïdes définie soit par la présence de moins de 3 selles au cours de la semaine précédente, soit par l'absence de reprise du transit depuis plus de 2 jours.

L'étude 301 conduite en double aveugle a comparé une dose sous-cutanée, unique de bromure de méthylnaltrexone 0,15 mg/kg, ou 0,3 mg/kg à un placebo. La dose en double aveugle a été suivie d'une période de traitement en ouvert de 4 semaines pendant laquelle le bromure de méthylnaltrexone pouvait être utilisé selon les besoins, au maximum une fois par 24 heures. Pendant les deux périodes de l'étude, les patients ont poursuivi leur traitement laxatif habituel. Un total de 154 patients (bromure de méthylnaltrexone 0,15 mg/kg, $n = 47$; bromure de méthylnaltrexone 0,3 mg/kg, $n = 55$; placebo, $n = 52$) a été traité au cours de la période en double aveugle. Le critère primaire d'évaluation était la proportion de patients présentant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant la dose en double aveugle du médicament étudié. Les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone présentaient un taux significativement plus élevé de reprise du transit dans les 4 heures suivant la dose en double aveugle (62 % pour 0,15 mg/kg et 58 % pour 0,3 mg/kg) par rapport aux patients recevant le placebo (14 %) ; $p < 0,0001$ pour chaque dose versus le placebo.

L'étude 302 a comparé l'administration en double aveugle de doses sous-cutanées de bromure de méthylnaltrexone un jour sur deux pendant 2 semaines versus un placebo. Pendant la première semaine (jours 1, 3, 5, 7), les patients ont reçu soit 0,15 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone, soit un placebo. Au cours de la seconde semaine, la dose attribuée à un patient pouvait être augmentée à 0,30 mg/kg si le patient avait eu 2 selles ou moins sans recours à un autre laxatif jusqu'au 8ème jour. À tout moment, la dose attribuée au patient pouvait être réduite en fonction de la tolérance. Les données des 133 patients (62 sous bromure de méthylnaltrexone, 71 sous placebo) ont été analysées. Deux critères primaires ont été pris en compte : la proportion de patients ayant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant la première dose du médicament étudié et la proportion de patients ayant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses du médicament. Les patients traités par bromure de méthylnaltrexone avaient un taux plus élevé de reprise du transit dans les 4 heures suivant la première dose (48 %) par rapport aux patients sous placebo (16 %) ; $p < 0,0001$. Les patients traités par bromure de méthylnaltrexone avaient aussi un taux significativement plus élevé de reprise du transit dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses (52 %) par rapport aux patients sous placebo (9 %) ; $p < 0,0001$. La consistance des selles n'a pas été améliorée de façon significative chez les patients qui avaient initialement des selles molles.

Dans les deux études, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'âge ou le sexe avec la tolérance ou l'efficacité. La population de l'étude étant principalement caucasienne (88 %), les effets dans les différents groupes ethniques n'ont pu être analysés.

Dans l'étude 302, l'évaluation de la durée de réponse au traitement a permis de montrer un taux de reprise du transit constant de la dose 1 à la dose 7 au cours des 2 semaines de traitement en double aveugle.

L'efficacité et la tolérance du bromure de méthylnaltrexone ont également été montrées dans une étude en ouvert où le traitement avait été administré du jour 2 jusqu'à la semaine 4 de l'étude 301 et dans deux études d'extension en ouvert (301EXT et 302EXT) dans lesquelles le bromure de méthylnaltrexone était administré selon les besoins du patient jusqu'à 4 mois (uniquement 8 patients à ce stade). Au total, 136, 21, et 82 patients ont reçu en ouvert au moins une dose du médicament dans les études 301, 301EXT et 302EXT respectivement. Relistor a été administré tous les 3,2 jours (intervalle posologique médian avec un intervalle allant de 1 à 39 jours).

Le taux de reprise du transit était constant pendant toute la durée de l'étude d'extension pour les patients qui ont poursuivi le traitement.

Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre la dose de référence des opioïdes et la reprise du transit chez les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone dans ces études. De plus, la dose quotidienne médiane d'opioïde n'a pas varié de manière significative chez les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone ou le placebo. Par rapport aux scores initiaux, aucune modification cliniquement significative de l'évaluation de la douleur n'a été observée entre les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone ou par le placebo.

Effet sur la repolarisation cardiaque

Dans une étude randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, évaluant les effets du médicament sur l'ECG, l'administration de doses sous-cutanées uniques de bromure de méthylnaltrexone (0,15, 0,30 et 0,50 mg/kg) chez 207 volontaires sains n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QT/QTc ni eu d'effet sur les paramètres ECG secondaires ou la morphologie des ondes électriques, par comparaison à un placebo et un témoin positif (administration orale de 400 mg de moxifloxacine).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bromure de méthylnaltrexone est rapidement absorbé, avec des pics de concentration (C_{max}) atteints environ 0,5 heures après l'administration sous-cutanée. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent de manière proportionnelle avec la dose lorsque celle-ci est augmentée de 0,15 mg/kg à 0,5 mg/kg. La biodisponibilité absolue d'une dose sous-cutanée de 0,30 mg/kg versus une dose intraveineuse de 0,30 mg/kg est de 82 %.

Distribution

Le bromure de méthylnaltrexone présente une distribution tissulaire modérée. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ee}) est d'environ 1,1 L/kg. Le bromure de méthylnaltrexone se lie faiblement aux protéines plasmatiques humaines (11,0 % à 15,3 %) d'après les données issues de la dialyse à l'état d'équilibre.

Biotransformation

Le bromure de méthylnaltrexone est faiblement métabolisé chez l'homme d'après la quantité de métabolites de bromure de méthylnaltrexone récupérée dans les excréta. La conversion en isomères

méthyl-6-naltrexol et en sulfate de méthylnaltrexone semble être la voie métabolique primaire. Chacun des isomères du méthyl-6-naltrexol a une activité antagoniste moindre par rapport au composé initial et une faible exposition dans le plasma (environ 8 % des composés liés à la méthylnaltrexone (composé initial et métabolites). Le sulfate de méthylnaltrexone est un métabolite inactif et présent dans le plasma à un taux d'environ 25 % des composés liés à la méthylnaltrexone (composé initial et métabolites). La N-déméthylation du bromure de méthylnaltrexone en naltrexone n'est pas significative, représentant 0,06 % de la dose administrée.

Élimination

Le bromure de méthylnaltrexone est principalement éliminé sous forme active inchangée. Environ la moitié de la dose est éliminée dans les urines et légèrement moins dans les fèces. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 8 heures.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique légère et modérée sur l'exposition systémique au bromure de méthylnaltrexone a été étudié chez 2 groupes de 8 sujets ayant un score Child Pugh A ou B, et comparé à 8 sujets sains. Les résultats n'ont mis en évidence aucun effet significatif de l'insuffisance hépatique sur l'ASC ou la C_{max} du bromure de méthylnaltrexone. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du bromure de méthylnaltrexone n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale

Lors d'une étude chez des volontaires présentant des degrés variables d'insuffisance rénale et recevant une dose unique de 0,30 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone, l'insuffisance rénale a eu un effet prononcé sur l'excrétion rénale du bromure de méthylnaltrexone. La clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone a diminué avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère a diminué la clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone d'un facteur 8 à 9 ; cependant cette réduction n'a entraîné qu'un doublement de l'exposition totale au bromure de méthylnaltrexone (ASC). La C_{max} n'était pas significativement modifiée. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Dans une étude comparant les profils pharmacocinétiques à doses uniques et répétées de bromure de méthylnaltrexone administré par voie intraveineuse à une dose de 24 mg chez des sujets sains, jeunes (18 à 45 ans ; n = 10) et âgés (65 ans et plus ; n = 10), l'effet de l'âge sur l'exposition au bromure de méthylnaltrexone s'était révélé mineur. Les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de la C_{max} et de l'ASC chez les sujets âgés étaient de 545 ng/mL et 412 ng·h/mL, respectivement environ 8,1 % et 20 % supérieures à celles des sujets jeunes. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Sexe

Aucune différence significative en fonction du sexe n'a été observée.

Poids

Une analyse intégrée des données pharmacocinétiques recueillies chez le sujet sain a montré que l'exposition au bromure de méthylnaltrexone ajustée en fonction de la dose exprimée en mg/kg augmentait avec le poids. L'exposition moyenne au bromure de méthylnaltrexone à la dose de 0,15 mg/kg sur un intervalle de poids de 38 à 114 kg était de 179 (de 139 à 240) ng·h/mL. Cette exposition à la dose de 0,15 mg/kg peut être obtenue avec un ajustement posologique en fonction du poids utilisant une dose de 8 mg pour un poids corporel compris entre 38 et 62 kg et une dose de 12 mg pour un poids corporel compris entre 62 et 114 kg, correspondant à une exposition moyenne de 187 (de 148 à 220) ng·h/mL. De plus, l'analyse a montré qu'une dose de 8 mg pour un poids corporel

compris entre 38 et 62 kg et une dose de 12 mg pour un poids corporel compris entre 62 et 114 kg correspondent à des doses moyennes de 0,16 (de 0,21 à 0,13) mg/kg et 0,16 (de 0,19 à 0,11) mg/kg respectivement, d'après la distribution du poids corporel des patients participant aux études 301 et 302.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets cardiaques ont été observés dans quelques études chez le chien (prolongation des potentiels d'action des fibres de Purkinje ou prolongation de l'intervalle QTc). Le mécanisme de cet effet est inconnu ; cependant le canal potassique (hERG) ne semble pas impliqué chez l'homme.

Des injections sous-cutanées de Relistor à la dose de 150 mg/kg/jour ont réduit la fertilité chez le rat. Des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'homme à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas affecté la fertilité ou les performances générales de reproduction.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Des injections sous-cutanées de Relistor à la dose de 150/100 mg/kg/jour chez le rat ont entraîné une réduction du poids de la descendance ; des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'homme à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas eu d'effet sur le travail, la mise-bas ou la survie et la croissance de la descendance.

Le bromure de méthylnaltrexone est excrété dans le lait des rates allaitantes.

Des études ont été menées chez des rats et chiens jeunes. Après une injection intraveineuse de bromure de méthylnaltrexone, les jeunes rats ont montré une sensibilité supérieure aux rats adultes vis-à-vis des toxicités induites par la méthylnaltrexone. Chez les jeunes rats ayant reçu du bromure de méthylnaltrexone par voie intraveineuse pendant 13 semaines, des événements cliniques indésirables (incidence des convulsions et des difficultés respiratoires) sont survenus à des doses (≥ 3 mg/kg/jour) et des expositions (5,4 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg) inférieures à celles ayant provoqué des toxicités similaires chez des rats adultes (20 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable n'est survenu chez des rats jeunes à 1 mg/kg/jour ou chez des rats adultes à 5 mg/kg/jour (respectivement 1,6 et 7,8 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg).

Après une injection intraveineuse de bromure de méthylnaltrexone pendant 13 semaines, la toxicité induite par la méthylnaltrexone a été similaire chez les chiens jeunes et adultes. Des signes cliniques indiquant une toxicité du SNC et un allongement de l'intervalle QTc ont été observés chez des chiens jeunes et adultes ayant reçu 20 mg/kg/jour de bromure de méthylnaltrexone. Aucun effet indésirable n'est survenu chez les chiens jeunes ou adultes à une dose de 5 mg/kg/jour (44 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Calcium édétate de sodium
Chlorhydrate de glycine
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après prélèvement dans la seringue :

En raison de la sensibilité à la lumière, la solution injectable doit être utilisée dans les 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dans la seringue, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent, de type I, à usage unique, muni d'un bouchon gris en caoutchouc butyle et d'un opercule en aluminium avec une capsule de type "flip-off".

Chaque flacon contient 0,6 mL de solution injectable.

Présentations

1 flacon ; ou

2 flacons avec 2 seringues stériles de 1 mL d'injection avec aiguille rétractable et 4 tampons alcoolisés ; ou

7 flacons avec 7 seringues stériles de 1 mL d'injection avec aiguille rétractable et 14 tampons alcoolisés ; ou

2 flacons avec 2 seringues stériles de 1 mL d'injection avec aiguille scurisée et 4 tampons alcoolisés ; ou

7 flacons avec 7 seringues stériles de 1 mL d'injection avec aiguille scurisée et 14 tampons alcoolisés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

EU/1/08/463/012

EU/1/08/463/013

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02 juillet 2008

Date de dernier renouvellement : 27 mai 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Relistor 8 mg solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 mL contient 8 mg de bromure de méthylnaltrexone. Un mL de solution contient 20 mg de bromure de méthylnaltrexone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à jaune pâle, totalement exempte de toute particule visible.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Relistor est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant de douleurs chroniques (sauf les patients en soins palliatifs atteints d'une pathologie avancée)

La dose recommandée de bromure de méthylnaltrexone est de 12 mg (0,6 mL de solution) par voie sous-cutanée selon les besoins, administrée sous forme de 4 doses par semaine au moins, jusqu'à concurrence d'une dose par jour (7 doses par semaine).

Chez ces patients, les laxatifs habituels doivent être arrêtés dès le commencement du traitement par Relistor (voir rubrique 5.1).

La seringue préremplie de 8 mg de Relistor ne doit être utilisée que pour traiter les patients dont l'état médical exige que la dose soit ramenée à 8 mg (0,4 mL de solution), voir Populations particulières.

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant d'une pathologie avancée (patients en soins palliatifs)

La posologie recommandée de bromure de méthylnaltrexone est de 8 mg (0,4 mL de solution) (pour les patients pesant de 38 à 61 kg) ou de 12 mg (0,6 mL de solution) (pour les patients pesant de 62 à 114 kg).

Le schéma d'administration recommandé est d'une dose unique un jour sur deux. Les doses peuvent également être administrées à intervalles plus longs, selon le besoin clinique.

Les patients ne peuvent recevoir deux doses consécutives à 24 heures d'intervalle seulement lorsqu'aucun effet (reprise du transit) n'a été observé avec la dose de la veille.

Les patients dont le poids est inférieur à 38 kg ou supérieur à 114 kg doivent utiliser les flacons de Relistor car la dose en mg/kg recommandée ne peut être administrée avec précision avec la seringue pré-remplie.

Chez les patients en soins palliatifs, Relistor est ajouté aux laxatifs habituels (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), pesant entre 62 et 114 kg, la dose de bromure de méthylnaltrexone doit être réduite de 12 mg à 8 mg (0,4 mL de solution). Les patients présentant une insuffisance rénale et dont le poids est en dehors de l'intervalle compris entre 62 et 114 kg (voir rubrique 5.2) doivent réduire leur dose en mg/kg de moitié (50 %). Ces patients doivent utiliser les flacons de Relistor et ne pas utiliser la seringue pré-remplie. En l'absence de données disponibles, le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2).

En l'absence de données disponibles, le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bromure de méthylnaltrexone chez l'enfant âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Relistor est administré par voie sous-cutanée.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection et de ne pas injecter dans les zones où la peau est amincie, ecchymotique, rouge ou indurée. Les zones de cicatrices ou de vergetures doivent être évitées.

Les trois zones du corps recommandées pour l'injection de Relistor sont les cuisses, l'abdomen et le haut des bras.

Relistor peut être injecté indifféremment pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation du bromure de méthylnaltrexone est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée, chez les patients présentant un risque accru d'obstruction récurrente ou chez les patients présentant un abdomen chirurgical aigu en raison du risque potentiel de perforation gastrointestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sévérité et aggravation des symptômes

Il faut informer les patients qu'ils doivent signaler rapidement tout symptôme sévère, qui persiste ou qui s'aggrave.

Si une diarrhée sévère ou persistante survient au cours du traitement, il sera demandé aux patients de ne pas poursuivre le traitement par le bromure de méthylnaltrexone et de consulter leur médecin.

Constipation non liée aux opioïdes

L'activité du bromure de méthylnaltrexone a été étudiée chez des patients présentant une constipation liée aux opioïdes. Par conséquent, Relistor ne doit pas être utilisé pour traiter les patients présentant une constipation non liée à l'utilisation d'opioïdes.

Reprise rapide du transit

Les données des essais cliniques suggèrent que le traitement par le bromure de méthylnaltrexone peut entraîner une reprise rapide du transit (dans les 30 à 60 minutes en moyenne).

Durée du traitement

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes ayant une pathologie avancée

Le traitement par le bromure de méthylnaltrexone n'a pas été étudié chez les patients adultes ayant une pathologie avancée dans des essais cliniques pendant plus de 4 mois et ne doit donc être utilisé que pendant une durée de temps limitée (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique et rénale

Le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Affections gastro-intestinales (GI) et perforation GI

Le bromure de méthylnaltrexone doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées.

En l'absence de données d'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez les patients présentant une colostomie, un cathéter péritonéal, une pathologie diverticulaire aigüe ou un fécalome, Relistor doit être administré avec prudence chez ces patients.

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant le bromure de méthylnaltrexone, et qui présentaient des pathologies sous-jacentes qui peuvent être associées à une altération, localisée ou diffuse, de la paroi gastro-intestinale (telles que ulcère gastroduodénal peptique, pseudo-occlusion (syndrome d'Ogilvie), maladie diverticulaire, tumeurs malignes infiltrantes des voies gastro-intestinales ou métastases péritonéales). Le rapport bénéfique risque doit être considéré lors de l'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez des patients présentant ces pathologies ou d'autres affections pouvant résulter en une altération de la paroi gastro-intestinale (ex, maladie de Crohn). Les patients doivent être surveillés pour les douleurs abdominales sévères, persistantes ou l'aggravation de celles-ci ; le bromure de méthylnaltrexone doit être arrêté si ces symptômes surviennent.

Sevrage des opioïdes

Des symptômes en relation avec l'arrêt des opioïdes, y compris hypersudation, frissons, vomissements, douleur abdominale, palpitations, et rougissement, ont été observés chez des patients traités par le bromure de méthylnaltrexone. Les patients présentant des lésions de la barrière hémato-encéphalique peuvent être sujets à un risque accru de sevrage aux opioïdes et/ou d'analgésie réduite. Cela doit être pris en compte lors de la prescription de bromure de méthylnaltrexone chez de tels patients.

Contenu en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le bromure de méthylnaltrexone ne modifie pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par les isozymes du cytochrome P450 (CYP). Le bromure de méthylnaltrexone est faiblement métabolisé par les isozymes du CYP. Les études de métabolisme *in vitro* suggèrent que le bromure de méthylnaltrexone n'inhibe pas l'activité du CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4, alors qu'il inhibe faiblement le métabolisme d'un modèle de substrat du CYP2D6. Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse clinique chez des adultes sains de sexe masculin, une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone n'a pas significativement influé sur le métabolisme du dextrométhorphane, un substrat du CYP2D6.

Le potentiel d'interaction médicamenteuse liée au transporteur de cations organiques (OCT) entre le bromure de méthylnaltrexone et un inhibiteur OCT a été étudié chez 18 sujets sains en comparant les profils pharmacocinétiques du bromure de méthylnaltrexone à dose unique avant et après des doses répétées de 400 mg de cimétidine. La clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone a diminué après administration de cimétidine à doses répétées (de 31 L/h à 18 L/h). Cette diminution a cependant entraîné une faible réduction de la clairance totale (de 107 L/h à 95 L/h). Par conséquent, aucune modification significative de l'ASC du bromure de méthylnaltrexone, autre celle de la C_{max} , n'a été observée avant et après l'administration de cimétidine à doses répétées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses élevées (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le bromure de méthylnaltrexone ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

L'excrétion du bromure de méthylnaltrexone dans le lait maternel n'est pas établie chez l'homme. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du bromure de méthylnaltrexone dans le lait maternel. Il convient de décider de poursuivre/arrêter l'allaitement maternel ou de poursuivre/arrêter le traitement par le bromure de méthylnaltrexone, en évaluant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport à ceux du traitement par le bromure de méthylnaltrexone pour la mère.

Fertilité

Des injections sous-cutanées de Relistor à raison de 150 mg/kg/jour ont réduit la fécondité chez le rat. Des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'être humain à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas affecté la fécondité ou les performances générales de reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bromure de méthylnaltrexone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir, ce qui peut avoir un effet sur la conduite des véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de l'ensemble des études cliniques contrôlées versus placebo, les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients exposés au bromure de méthylnaltrexone ont été des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées et des flatulences. Généralement, ces effets étaient légers ou modérés.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Affections du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses

Fréquent : symptômes analogues à ceux du sevrage des opioïdes (tels que frissons, tremblements, rhinorrhée, piloérection, bouffées de chaleur, palpitations, hypersudation, vomissements, douleur abdominale)

Affections gastro-intestinales

Indéterminé : perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

Fréquent : vomissements

Très fréquent : Douleurs abdominales, nausées, diarrhées, flatulences

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, œdème)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une étude chez des volontaires sains a mis en évidence une hypotension orthostatique associée à une dose de 0,64 mg/kg administrée en bolus intraveineux.

En cas de surdosage, les signes et symptômes d'hypotension orthostatique doivent être surveillés et rapportés à un médecin. Un traitement doit être initié si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Laxatifs, antagonistes des récepteurs périphériques aux opioïdes, code ATC : A06AH01

Mécanisme d'action

Le bromure de méthylnaltrexone est un antagoniste sélectif des opioïdes qui se lie au récepteur mu. Les études in vitro ont montré que le bromure de méthylnaltrexone est un antagoniste des récepteurs

mu aux opioïdes (constante d'inhibition $[K_i] = 28 \text{ nM}$), avec une affinité 8 fois plus faible pour les récepteurs kappa aux opioïdes ($K_i = 230 \text{ nM}$) et une affinité largement réduite pour les récepteurs delta aux opioïdes.

En tant qu'ammonium quaternaire, la capacité du bromure de méthylnaltrexone à franchir la barrière hémato-encéphalique est limitée. Cela permet au bromure de méthylnaltrexone d'agir comme un antagoniste périphérique des récepteurs mu aux opioïdes au niveau des tissus tels que ceux du tractus gastro-intestinal, sans modifier les effets analgésiques à médiation opioïde sur le système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses (dose de 12 mg)

L'efficacité et la sécurité du bromure de méthylnaltrexone dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (étude 3356). Dans cette étude, l'âge médian des patients était de 49 ans (entre 23 et 83 ans) ; 60 % étaient des femmes. La majorité des patients avaient eu un diagnostic primaire de douleurs dorsales.

L'étude 3356 a comparé deux schémas posologiques de 4 semaines de bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour et de bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours, au placebo. La période de 4 semaines en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert de 8 semaines, pendant laquelle le bromure de méthylnaltrexone devait être utilisé en fonction des besoins, mais pas plus d'une fois par jour. Un total de 460 patients (bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour, $n=150$, bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours, $n=148$, placebo, $n=162$) ont été traités au cours de la période en double aveugle. Les patients avaient des antécédents de douleurs chroniques non cancéreuses et prenaient des opioïdes par voie orale, à des doses stables équivalant au moins à 50 mg de morphine par jour. Les patients souffraient de constipation liée aux opioïdes (< 3 selles sans médicament de secours par semaine pendant la période de sélection). Il a été demandé aux patients d'arrêter tous les traitements laxatifs précédemment utilisés.

Le premier critère principal d'évaluation était la proportion de patients ayant des selles sans secours (SSS) au cours des 4 heures suivant l'administration de la première dose et le deuxième critère était le pourcentage d'injections actives provoquant des SSS dans les 4 heures, au cours de la phase en double aveugle. Des SSS sont définies comme des selles se produisant sans l'utilisation de laxatifs au cours des 24 heures précédentes.

La proportion de patients ayant des SSS dans les 4 heures suivant la première dose était de 34,2 % dans le groupe combiné de bromure de méthylnaltrexone versus 9,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Le pourcentage moyen d'injections de bromure de méthylnaltrexone provoquant des selles dans les 4 heures était de 28,9 % et de 30,2 % respectivement pour les groupes traités « une fois par jour » et « tous les deux jours » par rapport à 9,4 % et 9,3 % respectivement pour les schémas posologiques correspondants, sous placebo ($p < 0,001$).

Un critère secondaire important concernait le changement moyen ajusté du nombre de SSS hebdomadaires par rapport aux valeurs de bases ; il était de 3,1 dans le groupe sous bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour, de 2,1 dans le groupe sous bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours et de 1,5 dans le groupe sous placebo pendant la période de 4 semaines en double aveugle. La différence entre le bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour et le placebo, de 1,6 SSS par semaine, est statistiquement significative ($p < 0,001$) et cliniquement importante.

Un autre critère secondaire a évalué la proportion de patients avec ≥ 3 SSS par semaine pendant la phase de 4 semaines en double aveugle. Ceci a été observé chez 59 % des patients du groupe recevant le méthylnaltrexone 12 mg quotidiennement ($p < 0,001$ vs placebo), chez 61 % de ceux le recevant tous les deux jours ($p < 0,001$ vs placebo) et chez 38 % des patients traités par placebo. Une analyse

complémentaire a évalué le pourcentage de patients ayant ≥ 3 SSS complètes par semaine et une augmentation de ≥ 1 SSS complètes par semaine au cours d'au moins 3 des 4 semaines de traitement. Ceci a été observé chez 28,7 % des patients dans le groupe recevant le méthylnaltrexone 12 mg quotidiennement ($p <0,001$ vs placebo), chez 14,9 % de ceux le recevant tous les deux jours ($p =0,012$ vs placebo) et chez 6,2 % des patients traités par placebo.

Il n'a pas été mis en évidence de différence selon le sexe, quant à la sécurité ou l'efficacité. L'effet en fonction de l'origine ethnique n'a pas pu être analysé étant donné que la population de l'étude était principalement d'origine caucasienne (90 %). La dose quotidienne médiane d'opioïde n'a pas changé de manière significative par rapport aux valeurs de base chez les patients traités par bromure de méthylnaltrexone ou chez ceux sous placebo.

Il n'y a pas eu de changements cliniquement significatifs des scores de douleur chez les patients sous bromure de méthylnaltrexone ou chez les patients sous placebo.

L'utilisation du bromure de méthylnaltrexone pour traiter la constipation liée aux opioïdes au-delà de 48 semaines n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques.

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant d'une pathologie avancée
L'efficacité et la tolérance du bromure de méthylnaltrexone dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients relevant de soins palliatifs ont été mises en évidence dans le cadre de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo. Dans ces études, l'âge médian était de 68 ans (de 21 à 100 ans) ; 51 % étaient de sexe féminin. Dans les deux études, les patients présentaient une pathologie terminale à un stade avancé avec une espérance de vie limitée, la majorité d'entre eux ayant un diagnostic primaire de cancer incurable ; les autres diagnostics primaires incluaient emphysème/BPCO terminale, affection cardiovasculaire/insuffisance cardiaque, maladie d'Alzheimer/démence, VIH/SIDA, ou autres pathologies à un stade avancé. Avant le dépistage, les patients présentaient une constipation liée aux opioïdes définie soit par la présence de moins de 3 selles au cours de la semaine précédente, soit par l'absence de reprise du transit depuis plus de 2 jours.

L'étude 301 conduite en double aveugle a comparé une dose sous-cutanée, unique de bromure de méthylnaltrexone 0,15 mg/kg, ou 0,3 mg/kg à un placebo. La dose en double aveugle a été suivie d'une période de traitement en ouvert de 4 semaines pendant laquelle le bromure de méthylnaltrexone pouvait être utilisé selon les besoins, au maximum une fois par 24 heures. Pendant les deux périodes de l'étude, les patients ont poursuivi leur traitement laxatif habituel. Un total de 154 patients (bromure de méthylnaltrexone 0,15 mg/kg, $n = 47$; bromure de méthylnaltrexone 0,3 mg/kg, $n = 55$; placebo, $n = 52$) a été traité au cours de la période en double aveugle. Le critère primaire d'évaluation était la proportion de patients présentant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant la dose en double aveugle du médicament étudié. Les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone présentaient un taux significativement plus élevé de reprise du transit dans les 4 heures suivant la dose en double aveugle (62 % pour 0,15 mg/kg et 58 % pour 0,3 mg/kg) par rapport aux patients recevant le placebo (14 %) ; $p <0,0001$ pour chaque dose versus le placebo.

L'étude 302 a comparé l'administration en double aveugle de doses sous-cutanées de bromure de méthylnaltrexone un jour sur deux pendant 2 semaines versus un placebo. Pendant la première semaine (jours 1, 3, 5, 7), les patients ont reçu soit 0,15 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone, soit un placebo. Au cours de la seconde semaine, la dose attribuée à un patient pouvait être augmentée à 0,30 mg/kg si le patient avait eu 2 selles ou moins sans recours à un autre laxatif jusqu'au 8ème jour. À tout moment, la dose attribuée au patient pouvait être réduite en fonction de la tolérance. Les données des 133 patients (62 sous bromure de méthylnaltrexone, 71 sous placebo) ont été analysées. Deux critères primaires ont été pris en compte : la proportion de patients ayant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant la première dose du médicament étudié et la proportion de patients ayant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses du médicament. Les patients traités par bromure de méthylnaltrexone avaient un taux plus élevé de reprise du transit dans les 4 heures suivant la première dose (48 %) par rapport aux patients sous placebo (16 %) ; $p <0,0001$. Les patients traités par bromure de méthylnaltrexone avaient aussi un taux significativement plus élevé de reprise du transit dans les

4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses (52 %) par rapport aux patients sous placebo (9 %) ; p<0,0001. La consistance des selles n'a pas été améliorée de façon significative chez les patients qui avaient initialement des selles molles.

Dans les deux études, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'âge ou le sexe avec la tolérance ou l'efficacité. La population de l'étude étant principalement caucasienne (88 %), les effets dans les différents groupes ethniques n'ont pu être analysés.

Dans l'étude 302, l'évaluation de la durée de réponse au traitement a permis de montrer un taux de reprise du transit constant de la dose 1 à la dose 7 au cours des 2 semaines de traitement en double aveugle.

L'efficacité et la tolérance du bromure de méthylnaltrexone ont également été montrées dans une étude en ouvert où le traitement avait été administré du jour 2 jusqu'à la semaine 4 de l'étude 301 et dans deux études d'extension en ouvert (301EXT et 302EXT) dans lesquelles le bromure de méthylnaltrexone était administré selon les besoins du patient jusqu'à 4 mois (uniquement 8 patients à ce stade). Au total, 136, 21, et 82 patients ont reçu en ouvert au moins une dose du médicament dans les études 301, 301EXT et 302EXT respectivement. Relistor a été administré tous les 3,2 jours (intervalle posologique médian avec un intervalle allant de 1 à 39 jours).

Le taux de reprise du transit était constant pendant toute la durée de l'étude d'extension pour les patients qui ont poursuivi le traitement.

Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre la dose de référence des opioïdes et la reprise du transit chez les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone dans ces études. De plus, la dose quotidienne médiane d'opioïde n'a pas varié de manière significative chez les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone ou le placebo. Par rapport aux scores initiaux, aucune modification cliniquement significative de l'évaluation de la douleur n'a été observée entre les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone ou par le placebo.

Effet sur la repolarisation cardiaque

Dans une étude randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, évaluant les effets du médicament sur l'ECG, l'administration de doses sous-cutanées uniques de bromure de méthylnaltrexone (0,15, 0,30 et 0,50 mg/kg) chez 207 volontaires sains n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QT/QTc ni eu d'effet sur les paramètres ECG secondaires ou la morphologie des ondes électriques, par comparaison à un placebo et un témoin positif (administration orale de 400 mg de moxifloxacine).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bromure de méthylnaltrexone est rapidement absorbé, avec des pics de concentration (C_{max}) atteints environ 0,5 heures après l'administration sous-cutanée. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent de manière proportionnelle avec la dose lorsque celle-ci est augmentée de 0,15 mg/kg à 0,5 mg/kg. La biodisponibilité absolue d'une dose sous-cutanée de 0,30 mg/kg versus une dose intraveineuse de 0,30 mg/kg est de 82 %.

Distribution

Le bromure de méthylnaltrexone présente une distribution tissulaire modérée. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ee}) est d'environ 1,1 L/kg. Le bromure de méthylnaltrexone se lie faiblement aux protéines plasmatiques humaines (11,0 % à 15,3 %) d'après les données issues de la dialyse à l'état d'équilibre.

Biotransformation

Le bromure de méthylnaltrexone est faiblement métabolisé chez l'homme d'après la quantité de métabolites de bromure de méthylnaltrexone récupérée dans les excréta. La conversion en isomères méthyl-6-naltrexol et en sulfate de méthylnaltrexone semble être la voie métabolique primaire. Chacun des isomères du méthyl-6-naltrexol a une activité antagoniste moindre par rapport au composé initial et une faible exposition dans le plasma (environ 8 % des composés liés à la méthylnaltrexone (composé initial et métabolites)). Le sulfate de méthylnaltrexone est un métabolite inactif et présent dans le plasma à un taux d'environ 25 % des composés liés à la méthylnaltrexone (composé initial et métabolites). La N-déméthylation du bromure de méthylnaltrexone en naltrexone n'est pas significative, représentant 0,06 % de la dose administrée.

Élimination

Le bromure de méthylnaltrexone est principalement éliminé sous forme active inchangée. Environ la moitié de la dose est éliminée dans les urines et légèrement moins dans les fèces. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 8 heures.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique légère et modérée sur l'exposition systémique au bromure de méthylnaltrexone a été étudié chez 2 groupes de 8 sujets ayant un score Child Pugh A ou B, et comparé à 8 sujets sains. Les résultats n'ont mis en évidence aucun effet significatif de l'insuffisance hépatique sur l'ASC ou la C_{max} du bromure de méthylnaltrexone. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du bromure de méthylnaltrexone n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale

Lors d'une étude chez des volontaires présentant des degrés variables d'insuffisance rénale et recevant une dose unique de 0,30 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone, l'insuffisance rénale a eu un effet prononcé sur l'excrétion rénale du bromure de méthylnaltrexone. La clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone a diminué avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère a diminué la clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone d'un facteur 8 à 9 ; cependant cette réduction n'a entraîné qu'un doublement de l'exposition totale au bromure de méthylnaltrexone (ASC). La C_{max} n'était pas significativement modifiée. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Dans une étude comparant les profils pharmacocinétiques à doses uniques et répétées de bromure de méthylnaltrexone administré par voie intraveineuse à une dose de 24 mg chez des sujets sains, jeunes (18 à 45 ans ; n = 10) et âgés (65 ans et plus ; n = 10), l'effet de l'âge sur l'exposition au bromure de méthylnaltrexone s'était révélé mineur. Les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de la C_{max} et de l'ASC chez les sujets âgés étaient de 545 ng/mL et 412 ng·h/mL, respectivement environ 8,1 % et 20 % supérieures à celles des sujets jeunes. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Sexe

Aucune différence significative en fonction du sexe n'a été observée.

Poids

Une analyse intégrée des données pharmacocinétiques recueillies chez le sujet sain a montré que l'exposition au bromure de méthylnaltrexone ajustée en fonction de la dose exprimée en mg/kg augmentait avec le poids. L'exposition moyenne au bromure de méthylnaltrexone à la dose de 0,15 mg/kg sur un intervalle de poids de 38 à 114 kg était de 179 (de 139 à 240) ng·h/mL. Cette exposition à la dose de 0,15 mg/kg peut être obtenue avec un ajustement posologique en fonction du

poids utilisant une dose de 8 mg pour un poids corporel compris entre 38 et 62 kg et une dose de 12 mg pour un poids corporel compris entre 62 et 114 kg, correspondant à une exposition moyenne de 187 (de 148 à 220) ng•h/mL. De plus, l'analyse a montré qu'une dose de 8 mg pour un poids corporel compris entre 38 et 62 kg et une dose de 12 mg pour un poids corporel compris entre 62 et 114 kg correspondent à des doses moyennes de 0,16 (de 0,21 à 0,13) mg/kg et 0,16 (de 0,19 à 0,11) mg/kg respectivement, d'après la distribution du poids corporel des patients participant aux études 301 et 302.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets cardiaques ont été observés dans quelques études chez le chien (prolongation des potentiels d'action des fibres de Purkinje ou prolongation de l'intervalle QTc). Le mécanisme de cet effet est inconnu ; cependant le canal potassique (hERG) ne semble pas impliqué chez l'homme.

Des injections sous-cutanées de Relistor à la dose de 150 mg/kg/jour ont réduit la fertilité chez le rat. Des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'homme à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas affecté la fertilité ou les performances générales de reproduction.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Des injections sous-cutanées de Relistor à la dose de 150/100 mg/kg/jour chez le rat ont entraîné une réduction du poids de la descendance ; des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'homme à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas eu d'effet sur le travail, la mise-bas ou la survie et la croissance de la descendance.

Le bromure de méthylnaltrexone est excrété dans le lait des rates allaitantes.

Des études ont été menées chez des rats et chiens jeunes. Après une injection intraveineuse de bromure de méthylnaltrexone, les jeunes rats ont montré une sensibilité supérieure aux rats adultes vis-à-vis des toxicités induites par la méthylnaltrexone. Chez les jeunes rats ayant reçu du bromure de méthylnaltrexone par voie intraveineuse pendant 13 semaines, des événements cliniques indésirables (incidence des convulsions et des difficultés respiratoires) sont survenus à des doses (≥ 3 mg/kg/jour) et des expositions (5,4 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg) inférieures à celles ayant provoqué des toxicités similaires chez des rats adultes (20 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable n'est survenu chez des rats jeunes à 1 mg/kg/jour ou chez des rats adultes à 5 mg/kg/jour (respectivement 1,6 et 7,8 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg).

Après une injection intraveineuse de bromure de méthylnaltrexone pendant 13 semaines, la toxicité induite par la méthylnaltrexone a été similaire chez les chiens jeunes et adultes. Des signes cliniques indiquant une toxicité du SNC et un allongement de l'intervalle QTc ont été observés chez des chiens jeunes et adultes ayant reçu 20 mg/kg/jour de bromure de méthylnaltrexone. Aucun effet indésirable n'est survenu chez les chiens jeunes ou adultes à une dose de 5 mg/kg/jour (44 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Calcium édétate de sodium
Chlorhydrate de glycine
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque seringue pré-remplie contient 0,4 mL de solution injectable.

Seringue pré-remplie en verre transparent de type I avec une aiguille en acier inoxydable, un piston en plastique et un capuchon d'aiguille en polypropylène rigide.

Boîtes de 4, 7, 8 et 10 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02 juillet 2008

Date de dernier renouvellement : 27 mai 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Relistor 12 mg solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone. Un mL de solution contient 20 mg de bromure de méthylnaltrexone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à jaune pâle, totalement exempte de toute particule visible.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Relistor est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant de douleurs chroniques (sauf les patients en soins palliatifs atteints d'une pathologie avancée)

La dose recommandée de bromure de méthylnaltrexone est de 12 mg (0,6 mL de solution) par voie sous-cutanée selon les besoins, administrée sous forme de 4 doses par semaine au moins, jusqu'à concurrence d'une dose par jour (7 doses par semaine).

Chez ces patients, les laxatifs habituels doivent être arrêtés dès le commencement du traitement par Relistor (voir rubrique 5.1).

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant d'une pathologie avancée (patients en soins palliatifs)

La posologie recommandée de bromure de méthylnaltrexone est de 8 mg (0,4 mL de solution) (pour les patients pesant de 38 à 61 kg) ou de 12 mg (0,6 mL de solution) (pour les patients pesant de 62 à 114 kg).

Le schéma d'administration recommandé est d'une dose unique un jour sur deux. Les doses peuvent également être administrées à intervalles plus longs, selon le besoin clinique.

Les patients ne peuvent recevoir deux doses consécutives à 24 heures d'intervalle seulement lorsqu'aucun effet (reprise du transit) n'a été observé avec la dose de la veille.

Les patients dont le poids est inférieur à 38 kg ou supérieur à 114 kg doivent utiliser les flacons de Relistor car la dose en mg/kg recommandée ne peut être administrée avec précision avec la seringue pré-remplie.

Chez les patients en soins palliatifs, Relistor est ajouté aux laxatifs habituels (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), pesant entre 62 et 114 kg, la dose de bromure de méthylnaltrexone doit être réduite de 12 mg à 8 mg (0,4 mL de solution). Les patients présentant une insuffisance rénale et dont le poids est en dehors de l'intervalle compris entre 62 et 114 kg (voir rubrique 5.2) doivent réduire leur dose en mg/kg de moitié (50 %). Ces patients doivent utiliser les flacons de Relistor et ne pas utiliser la seringue pré-remplie. En l'absence de données disponibles, le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2).

En l'absence de données disponibles, le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Relistor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Relistor est administré par voie sous-cutanée.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection et de ne pas injecter dans les zones où la peau est amincie, ecchymotique, rouge ou indurée. Les zones de cicatrices ou de vergetures doivent être évitées.

Les trois zones du corps recommandées pour l'injection de Relistor sont les cuisses, l'abdomen et le haut des bras.

Relistor peut être injecté indifféremment pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation du bromure de méthylnaltrexone est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée, chez les patients présentant un risque accru d'obstruction récurrente ou chez les patients présentant un abdomen chirurgical aigu en raison du risque potentiel de perforation gastrointestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sévérité et aggravation des symptômes

Il faut informer les patients qu'ils doivent signaler rapidement tout symptôme sévère, qui persiste ou qui s'aggrave.

Si une diarrhée sévère ou persistante survient au cours du traitement, il sera demandé aux patients de ne pas poursuivre le traitement par le bromure de méthylnaltrexone et de consulter leur médecin.

Constipation non liée aux opioïdes

L'activité du bromure de méthylnaltrexone a été étudiée chez des patients présentant une constipation liée aux opioïdes. Par conséquent, Relistor ne doit pas être utilisé pour traiter les patients présentant une constipation non liée à l'utilisation d'opioïdes.

Reprise rapide du transit

Les données des essais cliniques suggèrent que le traitement par le bromure de méthylnaltrexone peut entraîner une reprise rapide du transit (dans les 30 à 60 minutes en moyenne).

Durée du traitement

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes ayant une pathologie avancée

Le traitement par le bromure de méthylnaltrexone n'a pas été étudié chez les patients adultes ayant une pathologie avancée dans des essais cliniques pendant plus de 4 mois et ne doit donc être utilisé que pendant une durée de temps limitée (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique ou rénale

Le bromure de méthylnaltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Affections gastro-intestinales (GI) et perforation GI

Le bromure de méthylnaltrexone doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées.

En l'absence de données d'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez les patients présentant une colostomie, un cathéter péritonéal, une pathologie diverticulaire aigüe ou un fécalome, Relistor doit être administré avec prudence chez ces patients.

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant le bromure de méthylnaltrexone.

et qui présentaient des pathologies sous-jacentes qui peuvent être associées à une altération, localisée ou diffuse, de la paroi gastro-intestinale (telles que ulcère gastroduodénal peptique, pseudo-occlusion (syndrome d'Ogilvie), maladie diverticulaire, tumeurs malignes infiltrantes des voies gastro-intestinales ou métastases péritonéales). Le rapport bénéfique risque doit être considéré lors de l'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez des patients présentant ces pathologies ou d'autres affections pouvant résulter en une altération de la paroi gastro-intestinale (ex, maladie de Crohn). Les patients doivent être surveillés pour les douleurs abdominales sévères, persistantes ou l'aggravation de celles-ci ; le bromure de méthylnaltrexone doit être arrêté si ces symptômes surviennent.

Sevrage des opioïdes

Des symptômes en relation avec l'arrêt des opioïdes, y compris hypersudation, frissons, vomissements, douleur abdominale, palpitations, et rougissement, ont été observés chez des patients traités par le bromure de méthylnaltrexone. Les patients présentant des lésions de la barrière hémato-encéphalique peuvent être sujets à un risque accru de sevrage aux opioïdes et/ou d'analgésie réduite. Cela doit être pris en compte lors de la prescription de bromure de méthylnaltrexone chez de tels patients.

Contenu en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le bromure de méthylnaltrexone ne modifie pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par les isozymes du cytochrome P450 (CYP). Le bromure de méthylnaltrexone est faiblement

métabolisé par les isozymes du CYP. Les études de métabolisme *in vitro* suggèrent que le bromure de méthylnaltrexone n'inhibe pas l'activité du CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4, alors qu'il inhibe faiblement le métabolisme d'un modèle de substrat du CYP2D6. Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse clinique chez des adultes sains de sexe masculin, une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone n'a pas significativement influé sur le métabolisme du dextrométhorphane, un substrat du CYP2D6.

Le potentiel d'interaction médicamenteuse liée au transporteur de cations organiques (OCT) entre le bromure de méthylnaltrexone et un inhibiteur OCT a été étudié chez 18 sujets sains en comparant les profils pharmacocinétiques du bromure de méthylnaltrexone à dose unique avant et après des doses répétées de 400 mg de cimétidine. La clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone a diminué après administration de cimétidine à doses répétées (de 31 L/h à 18 L/h). Cette diminution a cependant entraîné une faible réduction de la clairance totale (de 107 L/h à 95 L/h). Par conséquent, aucune modification significative de l'ASC du bromure de méthylnaltrexone, outre celle de la C_{max} , n'a été observée avant et après l'administration de cimétidine à doses répétées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du bromure de méthylnaltrexone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses élevées (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le bromure de méthylnaltrexone ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

L'excrétion du bromure de méthylnaltrexone dans le lait maternel n'est pas établie chez l'homme. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du bromure de méthylnaltrexone dans le lait maternel. Il convient de décider de poursuivre/arrêter l'allaitement maternel ou de poursuivre/arrêter le traitement par le bromure de méthylnaltrexone, en évaluant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport à ceux du traitement par le bromure de méthylnaltrexone pour la mère.

Fertilité

Des injections sous-cutanées de Relistor à raison de 150 mg/kg/jour ont réduit la fécondité chez le rat. Des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'être humain à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas affecté la fécondité ou les performances générales de reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bromure de méthylnaltrexone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir, ce qui peut avoir un effet sur la conduite des véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de l'ensemble des études cliniques contrôlées versus placebo, les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients exposés au bromure de méthylnaltrexone ont été des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées et des flatulences. Généralement, ces effets étaient légers ou modérés.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($1\geq 10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Affections du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses

Fréquent : symptômes analogues à ceux du sevrage des opioïdes (tels que frissons, tremblements, rhinorrhée, piloérection, bouffées de chaleur, palpitations, hypersudation, vomissements, douleur abdominale)

Affections gastro-intestinales

Indéterminé : perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

Fréquent : vomissements

Très fréquent : Douleurs abdominales, nausées, diarrhées, flatulences

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, œdème)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une étude chez des volontaires sains a mis en évidence une hypotension orthostatique associée à une dose de 0,64 mg/kg administrée en bolus intraveineux.

En cas de surdosage, les signes et symptômes d'hypotension orthostatique doivent être surveillés et rapportés à un médecin. Un traitement doit être initié si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Laxatifs, antagonistes des récepteurs périphériques aux opioïdes, code ATC : A06AH01

Mécanisme d'action

Le bromure de méthylnaltrexone est un antagoniste sélectif des opioïdes qui se lie au récepteur mu. Les études in vitro ont montré que le bromure de méthylnaltrexone est un antagoniste des récepteurs mu aux opioïdes (constante d'inhibition $[Ki] = 28\text{ nM}$), avec une affinité 8 fois plus faible pour les récepteurs kappa aux opioïdes ($Ki = 230\text{ nM}$) et une affinité largement réduite pour les récepteurs delta aux opioïdes.

En tant qu'ammonium quaternaire, la capacité du bromure de méthylnaltrexone à franchir la barrière hémato-encéphalique est limitée. Cela permet au bromure de méthylnaltrexone d'agir comme un

antagoniste périphérique des récepteurs mu aux opioïdes au niveau des tissus tels que ceux du tractus gastro-intestinal, sans modifier les effets analgésiques à médiation opioïde sur le système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses

L'efficacité et la sécurité du bromure de méthylnaltrexone dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (étude 3356). Dans cette étude, l'âge médian des patients était de 49 ans (entre 23 et 83 ans) ; 60 % étaient des femmes. La majorité des patients avaient eu un diagnostic primaire de douleurs dorsales.

L'étude 3356 a comparé deux schémas posologiques de 4 semaines de bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour et de bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours, au placebo. La période de 4 semaines en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert de 8 semaines, pendant laquelle le bromure de méthylnaltrexone devait être utilisé en fonction des besoins, mais pas plus d'une fois par jour. Un total de 460 patients (bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour, n=150, bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours, n=148, placebo, n=162) ont été traités au cours de la période en double aveugle. Les patients avaient des antécédents de douleurs chroniques non cancéreuses et prenaient des opioïdes par voie orale, à des doses stables équivalant au moins à 50 mg de morphine par jour. Les patients souffraient de constipation liée aux opioïdes (< 3 selles sans médicament de secours par semaine pendant la période de sélection). Il a été demandé aux patients d'arrêter tous les traitements laxatifs précédemment utilisés.

Le premier critère principal d'évaluation était la proportion de patients ayant des selles sans secours (SSS) au cours des 4 heures suivant l'administration de la première dose et le deuxième critère était le pourcentage d'injections actives provoquant des SSS dans les 4 heures, au cours de la phase en double aveugle. Des SSS sont définies comme des selles se produisant sans l'utilisation de laxatifs au cours des 24 heures précédentes.

La proportion de patients ayant des SSS dans les 4 heures suivant la première dose était de 34,2 % dans le groupe combiné de bromure de méthylnaltrexone versus 9,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Le pourcentage moyen d'injections de bromure de méthylnaltrexone provoquant des selles dans les 4 heures était de 28,9 % et de 30,2 % respectivement pour les groupes traités « une fois par jour » et « tous les deux jours » par rapport à 9,4 % et 9,3 % respectivement pour les schémas posologiques correspondants, sous placebo ($p < 0,001$).

Un critère secondaire important concernait le changement moyen ajusté du nombre de SSS hebdomadaires par rapport aux valeurs de bases ; il était de 3,1 dans le groupe sous bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour, de 2,1 dans le groupe sous bromure de méthylnaltrexone 12 mg tous les deux jours et de 1,5 dans le groupe sous placebo pendant la période de 4 semaines en double aveugle. La différence entre le bromure de méthylnaltrexone 12 mg une fois par jour et le placebo, de 1,6 SSS par semaine, est statistiquement significative ($p < 0,001$) et cliniquement importante.

Un autre critère secondaire a évalué la proportion de patients avec ≥ 3 SSS par semaine pendant la phase de 4 semaines en double aveugle. Ceci a été observé chez 59 % des patients du groupe recevant le méthylnaltrexone 12 mg quotidiennement ($p < 0,001$ vs placebo), chez 61 % de ceux le recevant tous les deux jours ($p < 0,001$ vs placebo) et chez 38 % des patients traités par placebo. Une analyse complémentaire a évalué le pourcentage de patients ayant ≥ 3 SSS complètes par semaine et une augmentation de ≥ 1 SSS complètes par semaine au cours d'au moins 3 des 4 semaines de traitement. Ceci a été observé chez 28,7 % des patients dans le groupe recevant le méthylnaltrexone 12 mg quotidiennement ($p < 0,001$ vs placebo), chez 14,9 % de ceux le recevant tous les deux jours ($p = 0,012$ vs placebo) et chez 6,2 % des patients traités par placebo.

Il n'a pas été mis en évidence de différence selon le sexe, quant à la sécurité ou l'efficacité. L'effet en fonction de l'origine ethnique n'a pas pu être analysé étant donné que la population de l'étude était principalement d'origine caucasienne (90 %). La dose quotidienne médiane d'opioïde n'a pas changé de manière significative par rapport aux valeurs de base chez les patients traités par bromure de méthylnaltrexone ou chez ceux sous placebo.

Il n'y a pas eu de changements cliniquement significatifs des scores de douleur chez les patients sous bromure de méthylnaltrexone ou chez les patients sous placebo.

L'utilisation du bromure de méthylnaltrexone pour traiter la constipation liée aux opioïdes au-delà de 48 semaines n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques.

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant d'une pathologie avancée

L'efficacité et la tolérance du bromure de méthylnaltrexone dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients relevant de soins palliatifs ont été mises en évidence dans le cadre de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo. Dans ces études, l'âge médian était de 68 ans (de 21 à 100 ans) ; 51 % étaient de sexe féminin. Dans les deux études, les patients présentaient une pathologie terminale à un stade avancé avec une espérance de vie limitée, la majorité d'entre eux ayant un diagnostic primaire de cancer incurable ; les autres diagnostics primaires incluaient emphysème/BPCO terminale, affection cardiovasculaire/insuffisance cardiaque, maladie d'Alzheimer/démence, VIH/SIDA, ou autres pathologies à un stade avancé. Avant le dépistage, les patients présentaient une constipation liée aux opioïdes définie soit par la présence de moins de 3 selles au cours de la semaine précédente, soit par l'absence de reprise du transit depuis plus de 2 jours.

L'étude 301 conduite en double aveugle a comparé une dose sous-cutanée, unique de bromure de méthylnaltrexone 0,15 mg/kg, ou 0,3 mg/kg à un placebo. La dose en double aveugle a été suivie d'une période de traitement en ouvert de 4 semaines pendant laquelle le bromure de méthylnaltrexone pouvait être utilisé selon les besoins, au maximum une fois par 24 heures. Pendant les deux périodes de l'étude, les patients ont poursuivi leur traitement laxatif habituel. Un total de 154 patients (bromure de méthylnaltrexone 0,15 mg/kg, n = 47 ; bromure de méthylnaltrexone 0,3 mg/kg, n = 55 ; placebo, n = 52) a été traité au cours de la période en double aveugle. Le critère primaire d'évaluation était la proportion de patients présentant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant la dose en double aveugle du médicament étudié. Les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone présentaient un taux significativement plus élevé de reprise du transit dans les 4 heures suivant la dose en double aveugle (62 % pour 0,15 mg/kg et 58 % pour 0,3 mg/kg) par rapport aux patients recevant le placebo (14 %) ; p<0,0001 pour chaque dose versus le placebo.

L'étude 302 a comparé l'administration en double aveugle de doses sous-cutanées de bromure de méthylnaltrexone un jour sur deux pendant 2 semaines versus un placebo. Pendant la première semaine (jours 1, 3, 5, 7), les patients ont reçu soit 0,15 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone, soit un placebo. Au cours de la seconde semaine, la dose attribuée à un patient pouvait être augmentée à 0,30 mg/kg si le patient avait eu 2 selles ou moins sans recours à un autre laxatif jusqu'au 8ème jour. À tout moment, la dose attribuée au patient pouvait être réduite en fonction de la tolérance. Les données des 133 patients (62 sous bromure de méthylnaltrexone, 71 sous placebo) ont été analysées. Deux critères primaires ont été pris en compte : la proportion de patients ayant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant la première dose du médicament étudié et la proportion de patients ayant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses du médicament. Les patients traités par bromure de méthylnaltrexone avaient un taux plus élevé de reprise du transit dans les 4 heures suivant la première dose (48 %) par rapport aux patients sous placebo (16 %) ; p<0,0001. Les patients traités par bromure de méthylnaltrexone avaient aussi un taux significativement plus élevé de reprise du transit dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses (52 %) par rapport aux patients sous placebo (9 %) ; p<0,0001. La consistance des selles n'a pas été améliorée de façon significative chez les patients qui avaient initialement des selles molles.

Dans les deux études, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'âge ou le sexe avec la tolérance ou l'efficacité. La population de l'étude étant principalement caucasienne (88 %), les effets dans les différents groupes ethniques n'ont pu être analysés.

Dans l'étude 302, l'évaluation de la durée de réponse au traitement a permis de montrer un taux de reprise du transit constant de la dose 1 à la dose 7 au cours des 2 semaines de traitement en double aveugle.

L'efficacité et la tolérance du bromure de méthylnaltrexone ont également été montrées dans une étude en ouvert où le traitement avait été administré du jour 2 jusqu'à la semaine 4 de l'étude 301 et dans deux études d'extension en ouvert (301EXT et 302EXT) dans lesquelles le bromure de méthylnaltrexone était administré selon les besoins du patient jusqu'à 4 mois (uniquement 8 patients à ce stade). Au total, 136, 21, et 82 patients ont reçu en ouvert au moins une dose du médicament dans les études 301, 301EXT et 302EXT respectivement. Relistor a été administré tous les 3,2 jours (intervalle posologique médian avec un intervalle allant de 1 à 39 jours).

Le taux de reprise du transit était constant pendant toute la durée de l'étude d'extension pour les patients qui ont poursuivi le traitement.

Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre la dose de référence des opioïdes et la reprise du transit chez les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone dans ces études. De plus, la dose quotidienne médiane d'opioïde n'a pas varié de manière significative chez les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone ou le placebo. Par rapport aux scores initiaux, aucune modification cliniquement significative de l'évaluation de la douleur n'a été observée entre les patients traités par le bromure de méthylnaltrexone ou par le placebo.

Effet sur la repolarisation cardiaque

Dans une étude randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, évaluant les effets du médicament sur l'ECG, l'administration de doses sous-cutanées uniques de bromure de méthylnaltrexone (0,15, 0,30 et 0,50 mg/kg) chez 207 volontaires sains n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QT/QTc ni eu d'effet sur les paramètres ECG secondaires ou la morphologie des ondes électriques, par comparaison à un placebo et un témoin positif (administration orale de 400 mg de moxifloxacine).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bromure de méthylnaltrexone est rapidement absorbé, avec des pics de concentration (C_{max}) atteints environ 0,5 heures après l'administration sous-cutanée. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent de manière proportionnelle avec la dose lorsque celle-ci est augmentée de 0,15 mg/kg à 0,5 mg/kg. La biodisponibilité absolue d'une dose sous-cutanée de 0,30 mg/kg versus une dose intraveineuse de 0,30 mg/kg est de 82 %.

Distribution

Le bromure de méthylnaltrexone présente une distribution tissulaire modérée. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ee}) est d'environ 1,1 L/kg. Le bromure de méthylnaltrexone se lie faiblement aux protéines plasmatiques humaines (11,0 % à 15,3 %) d'après les données issues de la dialyse à l'état d'équilibre.

Biotransformation

Le bromure de méthylnaltrexone est faiblement métabolisé chez l'homme d'après la quantité de métabolites de bromure de méthylnaltrexone récupérée dans les excréta. La conversion en isomères méthyl-6-naltrexol et en sulfate de méthylnaltrexone semble être la voie métabolique primaire. Chacun

des isomères du méthyl-6-naltrexol a une activité antagoniste moindre par rapport au composé initial et une faible exposition dans le plasma (environ 8 % des composés liés à la méthylnaltrexone (composé initial et métabolites)). Le sulfate de méthylnaltrexone est un métabolite inactif et présent dans le plasma à un taux d'environ 25 % des composés liés à la méthylnaltrexone (composé initial et métabolites). La N-déméthylation du bromure de méthylnaltrexone en naltrexone n'est pas significative, représentant 0,06 % de la dose administrée.

Élimination

Le bromure de méthylnaltrexone est principalement éliminé sous forme active inchangée. Environ la moitié de la dose est éliminée dans les urines et légèrement moins dans les fèces. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 8 heures.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique légère et modérée sur l'exposition systémique au bromure de méthylnaltrexone a été étudié chez 2 groupes de 8 sujets ayant un score Child Pugh A ou B, et comparé à 8 sujets sains. Les résultats n'ont mis en évidence aucun effet significatif de l'insuffisance hépatique sur l'ASC ou la C_{max} du bromure de méthylnaltrexone. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du bromure de méthylnaltrexone n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale

Lors d'une étude chez des volontaires présentant des degrés variables d'insuffisance rénale et recevant une dose unique de 0,30 mg/kg de bromure de méthylnaltrexone, l'insuffisance rénale a eu un effet prononcé sur l'excrétion rénale du bromure de méthylnaltrexone. La clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone a diminué avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère a diminué la clairance rénale du bromure de méthylnaltrexone d'un facteur 8 à 9 ; cependant cette réduction n'a entraîné qu'un doublement de l'exposition totale au bromure de méthylnaltrexone (ASC). La C_{max} n'était pas significativement modifiée. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Dans une étude comparant les profils pharmacocinétiques à doses uniques et répétées de bromure de méthylnaltrexone administré par voie intraveineuse à une dose de 24 mg chez des sujets sains, jeunes (18 à 45 ans ; n = 10) et âgés (65 ans et plus ; n = 10), l'effet de l'âge sur l'exposition au bromure de méthylnaltrexone s'était révélé mineur. Les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de la C_{max} et de l'ASC chez les sujets âgés étaient de 545 ng/mL et 412 ng·h/mL, respectivement environ 8,1 % et 20 % supérieures à celles des sujets jeunes. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Sexe

Aucune différence significative en fonction du sexe n'a été observée.

Poids

Une analyse intégrée des données pharmacocinétiques recueillies chez le sujet sain a montré que l'exposition au bromure de méthylnaltrexone ajustée en fonction de la dose exprimée en mg/kg augmentait avec le poids. L'exposition moyenne au bromure de méthylnaltrexone à la dose de 0,15 mg/kg sur un intervalle de poids de 38 à 114 kg était de 179 (de 139 à 240) ng·h/mL. Cette exposition à la dose de 0,15 mg/kg peut être obtenue avec un ajustement posologique en fonction du poids utilisant une dose de 8 mg pour un poids corporel compris entre 38 et 62 kg et une dose de 12 mg pour un poids corporel compris entre 62 et 114 kg, correspondant à une exposition moyenne de 187 (de 148 à 220) ng·h/mL. De plus, l'analyse a montré qu'une dose de 8 mg pour un poids corporel compris entre 38 et 62 kg et une dose de 12 mg pour un poids corporel compris entre 62 et 114 kg

correspondent à des doses moyennes de 0,16 (de 0,21 à 0,13) mg/kg et 0,16 (de 0,19 à 0,11) mg/kg respectivement, d'après la distribution du poids corporel des patients participant aux études 301 et 302.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets cardiaques ont été observés dans quelques études chez le chien (prolongation des potentiels d'action des fibres de Purkinje ou prolongation de l'intervalle QTc). Le mécanisme de cet effet est inconnu ; cependant le canal potassique (hERG) ne semble pas impliqué chez l'homme.

Des injections sous-cutanées de Relistor à la dose de 150 mg/kg/jour ont réduit la fertilité chez le rat. Des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'homme à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas affecté la fertilité ou les performances générales de reproduction.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Des injections sous-cutanées de Relistor à la dose de 150/100 mg/kg/jour chez le rat ont entraîné une réduction du poids de la descendance ; des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (18 fois l'exposition [ASC] chez l'homme à une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg) n'ont pas eu d'effet sur le travail, la mise-bas ou la survie et la croissance de la descendance.

Le bromure de méthylnaltrexone est excrété dans le lait des rates allaitantes.

Des études ont été menées chez des rats et chiens jeunes. Après une injection intraveineuse de bromure de méthylnaltrexone, les jeunes rats ont montré une sensibilité supérieure aux rats adultes vis-à-vis des toxicités induites par la méthylnaltrexone. Chez les jeunes rats ayant reçu du bromure de méthylnaltrexone par voie intraveineuse pendant 13 semaines, des événements cliniques indésirables (incidence des convulsions et des difficultés respiratoires) sont survenus à des doses (≥ 3 mg/kg/jour) et des expositions (5,4 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg) inférieures à celles ayant provoqué des toxicités similaires chez des rats adultes (20 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable n'est survenu chez des rats jeunes à 1 mg/kg/jour ou chez des rats adultes à 5 mg/kg/jour (respectivement 1,6 et 7,8 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg).

Après une injection intraveineuse de bromure de méthylnaltrexone pendant 13 semaines, la toxicité induite par la méthylnaltrexone a été similaire chez les chiens jeunes et adultes. Des signes cliniques indiquant une toxicité du SNC et un allongement de l'intervalle QTc ont été observés chez des chiens jeunes et adultes ayant reçu 20 mg/kg/jour de bromure de méthylnaltrexone. Aucun effet indésirable n'est survenu chez les chiens jeunes ou adultes à une dose de 5 mg/kg/jour (44 fois l'exposition {ASC} de l'homme adulte à une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Calcium édétate de sodium
Chlorhydrate de glycine
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque seringue pré-remplie contient 0,6 mL de solution injectable.

Seringue pré-remplie en verre transparent de type I avec une aiguille en acier inoxydable, un piston en plastique et un capuchon d'aiguille en polypropylène rigide.

Boîtes de 4, 7, 8 et 10 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02 juillet 2008

Date de dernier renouvellement : 27 mai 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów,
Pologne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE EXTÉRIEURE (PRÉSENTATION EN 1 FLACON)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg/0,6 mL solution injectable
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone.
Un mL de solution contient 20 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 flacon de 0,6 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE EXTÉRIEURE (PRÉSENTATION EN 2 FLACONS)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg/0,6 mL solution injectable
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone.
Un mL de solution contient 20 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

2 flacons de 0,6 mL avec 2 seringues stériles de 1 mL d'injection avec aiguille rétractable et 4 tampons alcoolisés

~~2 flacons de 0,6 mL avec 2 seringues stériles de 1 mL d'injection avec aiguille sécurisée et 4 tampons alcoolisés~~

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/002 aiguille rétractable

EU/1/08/463/012 aiguille sécurisée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE EXTÉRIEURE (PRÉSENTATION EN 7 FLACONS)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg/0,6 mL solution injectable
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone.
Un mL de solution contient 20 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

7 flacons de 0,6 mL avec 7 seringues stériles de 1 mL d'injection avec aiguille rétractable et 14 tampons alcoolisés

~~7 flacons de 0,6 mL avec 7 seringues stériles de 1 mL d'injection avec aiguille sécurisée et 14 tampons alcoolisés~~

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/003 aiguille rétractable

EU/1/08/463/013 aiguille sécurisée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg/0,6 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLIE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 8 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 mL contient 8 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 seringues pré-remplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLIE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 8 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 mL contient 8 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

7 seringues pré-remplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLIE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 8 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 mL contient 8 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

8 seringues pré-remplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]
SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLIE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 8 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 mL contient 8 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

10 seringues pré-remplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTE**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

RELISTOR 8 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]
SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLIE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 seringues pré-remplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]
SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLIE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

7 seringues pré-remplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTE**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]
SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLIE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

8 seringues pré-remplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]
SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLIE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Bromure de méthylnaltrexone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

10 seringues pré-remplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RELISTOR 12 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DU KIT POUR INJECTION (PRÉSENTATION SERINGUE
PRÉ-REMPLIE)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Relistor 12 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Bromure de méthylnaltrexone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bausch Health Ireland Limited

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Voie sous-cutanée (SC)

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

0,6 mL de solution (12 mg de bromure de méthylnaltrexone)

Lire la notice avant utilisation.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Relistor 8 mg Injection
Bromure de méthylnaltrexone
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DU KIT POUR INJECTION (PRÉSENTATION SERINGUE
PRÉ-REMPLIE)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Relistor 8 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Bromure de méthylnaltrexone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bausch Health Ireland Limited

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Voie sous-cutanée (SC)

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
0,4 mL de solution (8 mg de bromure de méthylnaltrexone)

Lire la notice avant utilisation.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Relistor 12 mg Injection
Bromure de méthylnaltrexone
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE INTERMÉDIAIRE (PRÉSENTATION FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Relistor 12 mg/0,6 mL solution injectable

Bromure de méthylnaltrexone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bausch Health Ireland Limited

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Relistor 12 mg/0,6 mL solution injectable
Bromure de méthylnaltrexone
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,6 mL de solution (12 mg de bromure de méthylnaltrexone)

6. AUTRES

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Relistor 12 mg/0,6 mL solution injectable Bromure de méthylnaltrexone

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Relistor et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Relistor ?
3. Comment utiliser Relistor ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Relistor ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Relistor et dans quels cas est-il utilisé ?

Relistor contient un principe actif appelé bromure de méthylnaltrexone qui agit en bloquant les effets indésirables gastro-intestinaux des médicaments opioïdes qui affectent les intestins.

Il traite la constipation liée aux médicaments appelés opioïdes (par exemple la morphine ou la codéine). Il est utilisé chez ces patients lorsque les autres médicaments pour la constipation (laxatifs) n'ont pas été suffisamment efficaces. Les opioïdes sont prescrits par votre médecin. Votre médecin vous dira si vous devez arrêter ou continuer vos laxatifs habituels quand vous commencez à utiliser ce médicament.

Ce médicament est réservé à l'adulte (âgé de 18 ans et plus).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Relistor ?

N'utilisez jamais Relistor

- si vous êtes allergique au bromure de méthylnaltrexone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous ou votre médecin savez que vous avez présenté ou présentez une occlusion intestinale ou que l'état de votre transit nécessite une intervention chirurgicale immédiate (état qui a été diagnostiqué par votre médecin).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Relistor.

- si vous présentez des symptômes abdominaux sévères, persistants ou s'aggravant, contactez immédiatement votre médecin parce qu'ils peuvent être le signe d'une perforation qui se développe dans la paroi intestinale (perforation intestinale). Voir rubrique 4.
- si vous avez la maladie de Crohn ou des ulcères gastrointestinaux
- si vous vous sentez malade, si vous vomissez, si vous frissonnez, si vous transpirez, si vous présentez des gonflements abdominaux et/ou si vous ressentez un rythme cardiaque rapide peu de temps après avoir pris Relistor, parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une maladie sévère des reins ou du foie.

- si vous présentez une diarrhée sévère ou persistante (nombreuses selles liquides), arrêtez votre traitement et contactez votre médecin immédiatement.
- il est important de rester à proximité des toilettes, et de disposer d'une aide éventuelle car l'émission de selles peut survenir dans les 30 minutes suivant l'injection du médicament.
- si vous présentez une douleur persistante de l'estomac, des nausées ou des vomissements qui sont nouvellement apparus ou se sont aggravés, parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une colostomie, un tube dans votre abdomen (cathéter péritonéal), ou que vous souffrez d'une pathologie diverticulaire aigüe ou d'un fécalome, parlez-en aussi à votre médecin étant donné que ce médicament doit être utilisé avec prudence dans ce cas.
- Si vous êtes en soins palliatifs pour votre pathologie avancée, ce médicament ne sera utilisé que pour une période limitée, qui sera généralement inférieure à 4 mois.
- ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter les patients présentant une constipation non liée à l'utilisation d'opioïdes. Si vous avez souffert de constipation avant de prendre des opioïdes (pour la douleur), parlez-en à votre médecin.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans étant donné que les risques et les bénéfices potentiels sont inconnus.

Autres médicaments et Relistor

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin peut vous autoriser à prendre d'autres médicaments, en particulier ceux utilisés pour la constipation.

Grossesse et allaitement

Les effets du bromure de méthylnaltrexone chez la femme enceinte sont inconnus. Votre médecin décidera si vous pouvez utiliser Relistor si vous êtes enceinte.

Les femmes utilisant ce médicament ne doivent pas allaiter car le risque de passage du bromure de méthylnaltrexone dans le lait maternel n'est pas connu.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les étourdissements sont un effet fréquent de ce médicament, ce qui peut avoir un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Relistor

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment utiliser Relistor ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée pour les patients ayant des douleurs à long terme (sauf les patients recevant des soins palliatifs pour une pathologie avancée) est de 12 mg de bromure de méthylnaltrexone (0,6 mL de solution) administrés sous forme d'injection sous-cutanée, selon les besoins, mais administrée au moins 4 fois par semaine et jusqu'à une fois par jour (7 fois par semaine).

La dose recommandée pour les patients en soins palliatifs pour une pathologie avancée est de 8 mg de bromure de méthylnaltrexone (0,4 mL de solution) pour les patients pesant de 38 à 61 kg ou de 12 mg

(0,6 mL de solution) pour les patients pesant de 62 à 114 kg. La dose est administrée toutes les 48 heures (un jour sur deux), en injection sous la peau.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Ce médicament est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée) au niveau (1) des cuisses, (2) de l'abdomen (ventre) ou (3) du haut des bras (en l'absence d'auto-injection). (Voir INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION ET L'ADMINISTRATION DE L'INJECTION DE RELISTOR à la fin de cette notice.)

Vous pouvez émettre une selle quelques minutes à quelques heures après l'injection ; par conséquent, il est recommandé de rester à proximité de toilettes ou de garder un bassin près de vous.

Si vous avez utilisé plus de Relistor que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de ce médicament que vous n'auriez dû (soit en cas d'injection d'une quantité excessive, soit en cas d'une injection supplémentaire sur 24 heures), il se peut que vous ressentiez des étourdissements quand vous êtes debout ; parlez-en immédiatement à un médecin ou un pharmacien. Conservez toujours l'emballage extérieur avec vous, même s'il est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Relistor

Si vous oubliez une dose, parlez-en dès que possible à votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Relistor

Si vous souhaitez arrêter d'utiliser ce médicament, parlez-en à un médecin ou un pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des cas de perforation se développant dans la paroi intestinale (perforation gastro-intestinale) ont été rapportés chez des patients utilisant Relistor. Les données disponibles sont insuffisantes pour connaître la fréquence de cet événement. Si vous souffrez de douleurs gastriques qui sont sévères ou qui ne disparaissent pas, arrêtez de prendre ce médicament etappelez immédiatement votre médecin.

Les effets indésirables suivants sont très fréquents et susceptibles de survenir chez plus de 1 personne sur 10. Si vous éprouvez l'un de ces effets indésirables, qui sont sévères ou ne veulent pas disparaître, vous devriez parler à votre médecin :

- Douleur abdominale (maux de ventre)
- Nausées (envie de vomir)
- Diarrhée (selles liquides fréquentes)
- Flatulence (ballonnements)

D'autres effets indésirables fréquents qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 sont :

- Sensations vertigineuses (étourdissements)

- Symptômes analogues à ceux du sevrage des opioïdes (l'un des symptômes suivants : sensation de froid, frissons, écoulements du nez, transpiration, cheveux hérissés sur la tête, rougeurs, battements de cœur rapides)
- Réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, œdème)
- Vomissements

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Relistor ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Utiliser ce médicament uniquement si la solution est limpide, incolore à jaune pâle, et ne contient ni flocon ni particule.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Relistor

- La substance active est le bromure de méthylnaltrexone. Chaque flacon de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone. Un mL de solution contient 20 mg de bromure de méthylnaltrexone.
- Les autres composants sont : chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Qu'est-ce que Relistor et contenu de l'emballage extérieur

Relistor est une solution injectable. Elle est limpide, incolore à jaune pâle et ne contient ni flocon ni particule.

Chaque flacon contient 0,6 mL de solution.

Les présentations suivantes sont disponibles :

Flacon unique

Boîte contenant 2 flacons, 2 seringues avec aiguille rétractable et 4 tampons alcoolisés (c'est-à-dire 2 boîtes internes).

Boîte contenant 7 flacons, 7 seringues avec aiguille rétractable et 14 tampons alcoolisés (c'est-à-dire 7 boîtes internes).

Boîte contenant 2 flacons, 2 seringues avec aiguille sécurisée et 4 tampons alcoolisés (c'est-à-dire 2 boîtes internes)

Boîte contenant 7 flacons, 7 seringues avec aiguille sécurisée et 14 tampons alcoolisés (c'est-à-dire 7 boîtes internes)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów,
Pologne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

CHECK-LIST PATIENT

Cette rubrique contient des questions importantes auxquelles vous devrez répondre avant d'utiliser Relistor, et pendant la durée du traitement par Relistor.

Si vous répondez "Non" à l'une des questions suivantes au cours du traitement par votre médicament, veuillez contacter votre docteur, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.

1. Prenez-vous des opioïdes (par ex. morphine ou codéine) pour votre pathologie ?
2. Êtes-vous constipé(e) (=aucune selle) depuis au moins 48 heures ?

3. Êtes-vous familiarisé(e) à la technique d'auto-injection ou en avez-vous discuté avec votre médecin ou pharmacien / infirmier(ère) ?
4. Êtes-vous suffisamment mobile pour atteindre les toilettes, ou y a-t-il quelqu'un qui puisse vous aider ?
5. Avez-vous un numéro de téléphone pour contacter votre infirmier(e) ou le centre de santé ?

INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION ET L'ADMINISTRATION DE L'INJECTION DE RELISTOR

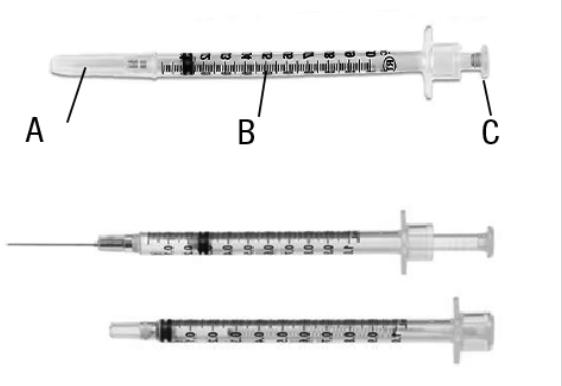
Introduction

Les présentations suivantes sont disponibles :

- Boîte sans seringue - il ne contient pas de seringue pour injection ni des tampons alcoolisés, ils doivent être obtenus séparément
- Boîte contenant une seringue avec aiguille rétractable et des tampons alcoolisés
- Boîte contenant une seringue avec aiguille sécurisée et des tampons alcoolisés

Les seringues avec aiguille rétractable ou aiguille sécurisée sont équipées d'un mécanisme de sécurité et sont conçues pour vous protéger contre les blessures par piqûre d'aiguille après l'injection.

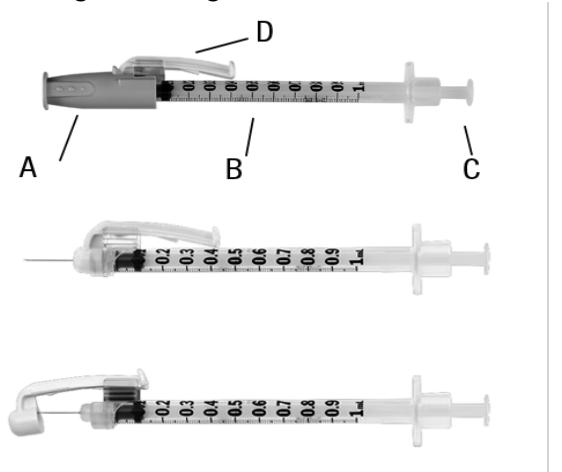
1. Seringue avec aiguille rétractable



A – Protège aiguille, B – Corps, C – Piston

Dans le cas d'une seringue avec aiguille rétractable, le mécanisme de sécurité est activé automatiquement après avoir poussé le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. L'aiguille se rétracte automatiquement de la peau et se referme. Un déclic confirme que l'injection a été effectuée correctement.

2. Seringue avec aiguille sécurisée



A – Protège aiguille, B – Corps, C – Piston, D – Bras de sécurité.

Dans le cas d'une seringue avec aiguille sécurisée, après avoir retiré l'aiguille de la peau, le mécanisme de sécurité doit être activé manuellement en poussant le bras de sécurité complètement vers l'avant. Le bras de sécurité est verrouillé et complètement déployé lorsque vous entendez un clic.

Instructions

Les instructions qui suivent vous expliquent comment injecter Relistor. Veuillez lire ces instructions attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien vous expliquera les techniques pour réaliser l'administration vous-même. N'essayez pas de réaliser l'injection avant d'avoir bien compris comment la faire. Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue.

Vérifiez toujours le flacon pour vous assurer que vous avez le bon médicament, vérifiez la date pour vous assurer que la date de péremption n'est pas dépassée.

Si vous ne recevez que le flacon, votre médecin devra s'assurer que vous êtes équipé d'une seringue d'injection adéquate, y compris l'aiguille et les tampons alcoolisés. Dans ce cas, bien que les principes des instructions suivantes doivent être suivis, votre médecin vous donnera des instructions séparées et détaillées.

Les étapes suivantes concernent donc principalement l'utilisation des boîtes contenant des flacons et des seringues avec aiguille rétractable ou avec aiguille sécurisée.

Étape 1 : Préparation de l'injection

1. Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée où vous pourrez disposer le contenu de votre boîte de Relistor. Veillez à prévoir suffisamment de temps afin de préparer et de faire l'injection.

2. Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau chaude.

3. Rassemblez les éléments dont vous aurez besoin pour l'injection. Un flacon de Relistor, une seringue de 1 mL, 2 tampons alcoolisés et du coton ou une compresse de gaze.

4. Assurez-vous que la solution du flacon est limpide et incolore à jaune pâle et ne contient ni flocon, ni particule. Si ce n'est pas le cas, n'utilisez pas la solution. Contactez votre pharmacien, infirmière ou médecin si besoin.

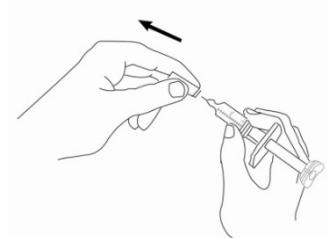
Étape 2 : Préparation de la seringue

1. Ôtez la capsule protectrice en plastique du flacon.



2. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon alcoolisé et placez-le sur votre surface de travail. Veillez à ne plus toucher le bouchon en caoutchouc.

3. Prenez la seringue. Tenez le corps de la seringue d'une main et enlevez le capuchon de l'aiguille d'un mouvement ferme dans l'axe de l'aiguille. Posez le capuchon de l'aiguille sur la surface de travail. NE TOUCHEZ PAS l'aiguille avec les doigts et évitez que l'aiguille entre en contact avec toute autre surface.



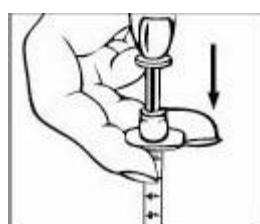
Si vous utilisez une seringue avec aiguille sécurisée: il faudra tourner le bras de sécurité, si nécessaire, pour rendre la graduation visible.

4. Vous aurez besoin d'une quantité d'air dans la seringue égale à la dose. Pour cela, tirez minutieusement le piston de la seringue jusqu'au repère correspondant soit à 0,4 mL pour une dose de 8 mg, soit à 0,6 mL pour une dose de 12 mg ou comme indiqué, selon la dose prescrite par votre médecin, infirmière ou pharmacien.

5. Introduisez l'aiguille verticalement dans le centre du bouchon du flacon. Ne piquez pas l'aiguille en oblique car elle peut se tordre ou casser. Maintenez le flacon sur la surface de travail avec l'autre main afin qu'il ne puisse pas glisser. Vous sentirez une légère résistance lorsque l'aiguille traversera le bouchon. Vérifiez que vous voyez la pointe de l'aiguille à l'intérieur du flacon.

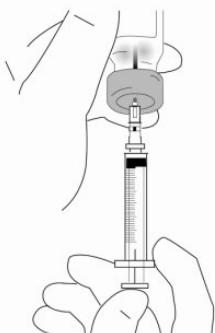


6. Afin d'éliminer l'air de la seringue, poussez doucement le piston vers le bas pour injecter l'air dans le flacon.

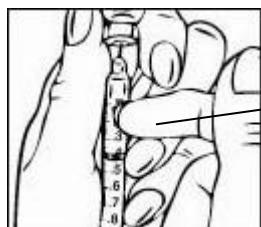


Si vous utilisez une seringue avec aiguille rétractable : NE POUSSÉZ PAS LE PISTON JUSQU'AU BOUT. Dès que vous sentez une résistance, arrêtez de pousser le piston. Si vous poussez le piston jusqu'au bout, vous entendrez un 'clic'. Ce bruit signifie que le mécanisme de sécurité a été activé et l'aiguille rentrera dans la seringue. Si cela arrive, jetez le produit et recommencez avec un nouveau flacon et une nouvelle seringue.

7. Sans sortir l'aiguille du flacon, tournez le flacon à l'envers. Tenez la seringue à la hauteur de vos yeux afin que vous puissiez voir les repères de dose et assurez-vous que la pointe de l'aiguille baigne continuellement dans la solution. Tirez lentement le piston dans la seringue jusqu'au repère de 0,4 mL pour une dose de 8 mg ou 0,6 mL pour une dose de 12 mg, ou comme indiqué, selon la dose prescrite par votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien. Il est possible qu'il reste un peu de solution ou des bulles dans le flacon lorsque la seringue est correctement remplie. Ceci est normal.

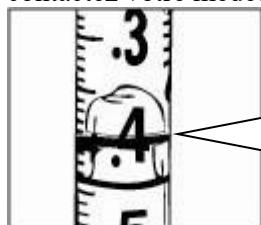


8. Sans retirer l'aiguille du flacon retourné, vérifiez que la seringue ne contient pas de bulles d'air. Tout en tenant bien le flacon, tapotez doucement la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut de la seringue. Poussez lentement le piston jusqu'à ce que toutes les bulles d'air soient éliminées. Si un peu de solution est rentrée dans le flacon, tirez lentement le piston pour aspirer la bonne quantité de solution dans la seringue. En raison du système de sécurité de la seringue, une petite bulle d'air peut être difficile à éliminer. Il n'y a pas lieu de vous en inquiéter car cela n'affectera pas l'exactitude de la dose et ne présente pas de risque pour votre santé.



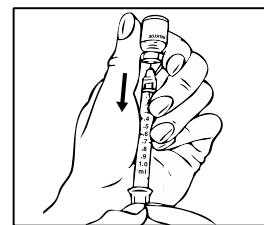
Tapotez la seringue
retournée et faites sortir
toutes les bulles d'air à
l'aide du piston.

9. Assurez-vous toujours que vous avez la dose exacte dans la seringue. En cas de doute, contactez votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.



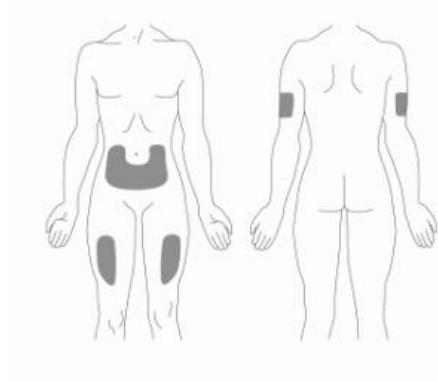
Assurez-vous d'avoir la dose
exacte dans la seringue (par
ex. 0,4 mL si 8 mg vous ont
été prescrits)

10. Retirez l'aiguille du flacon. Ne touchez pas l'aiguille et évitez tout contact de l'aiguille avec une autre surface. Une fois que le médicament a été transféré dans la seringue, il doit être utilisé dans les 24 heures du fait que Relistor est affecté par la lumière et peut ne pas fonctionner correctement s'il est laissé dans la seringue pendant plus de 24 heures.



Étape 3 : Choix et préparation du site d'injection

1. Les trois zones du corps recommandées pour l'injection de Relistor sont : (1) les cuisses, (2) l'abdomen (ventre), et (3) le haut des bras (uniquement en injection par une autre personne).

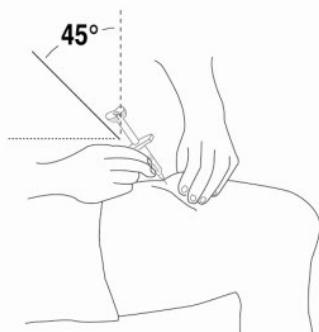


2. Il est recommandé de changer de site d'injection lors de chaque injection. Évitez l'injection répétée exactement au même endroit que l'injection précédente. N'injectez pas dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Évitez les zones de cicatrices ou de vergetures.
3. Pour préparer la partie de la peau où Relistor sera injecté, nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé. NE TOUCHEZ PLUS A CETTE ZONE AVANT DE FAIRE L'INJECTION. Laissez le site d'injection sécher à l'air avant de faire l'injection.



Étape 4 : Injection de Relistor

1. En tenant la seringue remplie avec l'aiguille pointant vers le haut, vérifiez à nouveau s'il y a des bulles d'air. S'il y a des bulles, tapotez doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles d'air remontent vers le haut de la seringue. Poussez lentement le piston pour expulser les bulles d'air de la seringue.
2. Tenez la seringue d'une main comme un crayon. De l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de la peau et tenez-la fermement.
3. Piquez toute la longueur de l'aiguille dans la peau selon un angle d'environ 45 degrés d'un mouvement court et rapide.



4. Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau et poussez lentement le piston pour injecter Relistor, jusqu'à ce que la seringue soit vide.
5. Retirez l'aiguille de la peau :
 - Si vous utilisez une seringue standard avec une aiguille standard : Quand la seringue est vide, retirez rapidement l'aiguille de la peau, en veillant à garder le même angle que celui avec lequel elle a été insérée.
 - Si vous utilisez une seringue avec aiguille retractable : Quand vous entendrez un clic pendant l'injection, cela signifie que tout le contenu a été injecté. L'aiguille se retirera automatiquement de la peau et rentrera dans la seringue après avoir injecté le médicament.
 - Si vous utilisez une seringue avec aiguille sécurisée : Quand la seringue est vide, retirez rapidement l'aiguille de la peau, en veillant à garder le même angle que celui avec lequel elle a été insérée. Utilisez votre pouce ou votre index pour activer le mécanisme de sécurité en poussant le bras de sécurité complètement vers l'avant. Le bras de sécurité est verrouillé et complètement déployé lorsque vous entendez le clic et que la pointe de l'aiguille est couverte.
6. Un léger saignement peut survenir au niveau du site d'injection. Vous pouvez appuyer fermement avec du coton ou une compresse de gaze sur le site d'injection. Ne pas frotter le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez mettre un pansement.



Étape 5 : Gestion du matériel d'injection

La seringue encapuchonnée ou la seringue et l'aiguille ne doivent JAMAIS être réutilisées. Ne JAMAIS recapuchonner l'aiguille. Éliminer la seringue encapuchonnée ou l'aiguille et la seringue dans un récipient à fermeture résistant à la piqûre selon les instructions données par votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Notice : Information de l'utilisateur

Relistor 8 mg solution injectable en seringue pré-remplie Relistor 12 mg solution injectable en seringue pré-remplie Bromure de méthylnaltrexone

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Relistor et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Relistor ?
3. Comment utiliser Relistor ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Relistor ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Relistor et dans quels cas est-il utilisé ?

Relistor contient un principe actif appelé bromure de méthylnaltrexone qui agit en bloquant les effets indésirables gastro-intestinaux des médicaments opioïdes qui affectent les intestins.

Il traite la constipation liée aux médicaments appelés opioïdes (par exemple la morphine ou la codéine). Il est utilisé chez des patients lorsque les autres médicaments pour la constipation (laxatifs) n'ont pas été suffisamment efficaces. Les opioïdes sont prescrits par votre médecin. Votre médecin vous dira si vous devez arrêter ou continuer vos laxatifs habituels quand vous commencez à utiliser ce médicament.

Ce médicament est réservé à l'adulte (âgé de 18 ans et plus).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Relistor ?

N'utilisez jamais Relistor

- si vous êtes allergique au bromure de méthylnaltrexone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous ou votre médecin savez que vous avez présenté ou présentez une occlusion intestinale ou que l'état de votre transit nécessite une intervention chirurgicale immédiate (état qui a été diagnostiqué par votre médecin).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Relistor.

- si vous présentez des symptômes abdominaux sévères, persistants ou s'aggravant, contactez immédiatement votre médecin parce qu'ils peuvent être le signe d'une perforation qui se développe dans la paroi intestinale (perforation intestinale). Voir rubrique 4.
- si vous avez la maladie de Crohn ou des ulcères gastrointestinaux
- si vous vous sentez malade, si vous vomissez, si vous frissonnez, si vous transpirez, si vous présentez des gonflements abdominaux et/ou si vous ressentez un rythme cardiaque rapide peu de temps après avoir pris Relistor, parlez-en à votre médecin.

- si vous avez une maladie sévère des reins ou du foie.
- si vous présentez une diarrhée sévère ou persistante (nombreuses selles liquides), arrêtez votre traitement et contactez votre médecin immédiatement.
- il est important de rester à proximité des toilettes, et de disposer d'une aide éventuelle car l'émission de selles peut survenir dans les 30 minutes suivant l'injection du médicament.
- si vous présentez une douleur persistante de l'estomac, des nausées ou des vomissements qui sont nouvellement apparus ou se sont aggravés, parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une colostomie, un tube dans votre abdomen (cathéter péritonéal), ou que vous souffrez d'une pathologie diverticulaire aigüe ou d'un fécalome, parlez-en aussi à votre médecin étant donné que ce médicament doit être utilisé avec prudence dans ce cas.
- Si vous êtes en soins palliatifs pour votre pathologie avancée, ce médicament ne sera utilisé que pour une période limitée, qui sera généralement inférieure à 4 mois.
- ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter les patients présentant une constipation non liée à l'utilisation d'opioïdes. Si vous avez souffert de constipation avant de prendre des opioïdes (pour la douleur), parlez-en à votre médecin.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans étant donné que les risques et les bénéfices potentiels sont inconnus

Autres médicaments et Relistor

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin peut vous autoriser à prendre d'autres médicaments, en particulier ceux utilisés pour la constipation.

Grossesse et allaitement

Les effets du bromure de méthylnaltrexone chez la femme enceinte sont inconnus. Votre médecin décidera si vous pouvez utiliser Relistor si vous êtes enceinte.

Les femmes utilisant ce médicament ne doivent pas allaiter car le risque de passage du bromure de méthylnaltrexone dans le lait maternel n'est pas connu.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les étourdissements sont un effet fréquent de ce médicament, ce qui peut avoir un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Relistor

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment utiliser Relistor ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée pour les patients ayant des douleurs à long terme (sauf les patients recevant des soins palliatifs pour une pathologie avancée) est de 12 mg de bromure de méthylnaltrexone (0,6 mL de solution) administrés sous forme d'injection sous-cutanée, selon les besoins, mais administrée au moins 4 fois par semaine et jusqu'à une fois par jour (7 fois par semaine).

La seringue préremplie de 8 mg ne sera utilisée que pour traiter des patients pour lesquels la dose doit être réduite en raison d'un autre problème médical.

La dose recommandée pour les patients en soins palliatifs pour une pathologie avancée est de 8 mg de bromure de méthylnaltrexone (0,4 mL de solution) pour les patients pesant de 38 à 61 kg ou de 12 mg (0,6 mL de solution) pour les patients pesant de 62 à 114 kg. La dose est administrée toutes les 48 heures (un jour sur deux), en injection sous la peau.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Si vous pesez moins de 38 kg ou plus de 114 kg vous devez utiliser les flacons de Relistor car la dose appropriée ne peut pas être administrée avec précision avec les seringues pré-remplies.

Ce médicament est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée) au niveau (1) des cuisses, (2) de l'abdomen (ventre) ou (3) du haut des bras (en l'absence d'auto-injection). (Voir INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION ET L'ADMINISTRATION DE L'INJECTION DE RELISTOR à la fin de cette notice.)

Vous pouvez émettre une selle quelques minutes à quelques heures après l'injection ; par conséquent, il est recommandé de rester à proximité de toilettes ou de garder un bassin près de vous.

Si vous avez utilisé plus de Relistor que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de ce médicament que vous n'auriez dû (soit en cas d'injection d'une quantité excessive, soit en cas d'une injection supplémentaire sur 24 heures), il se peut que vous ressentiez des étourdissements quand vous êtes debout ; parlez-en immédiatement à un médecin ou un pharmacien. Conservez toujours l'emballage extérieur avec vous, même s'il est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Relistor

Si vous oubliez une dose, parlez-en dès que possible à votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Relistor

Si vous souhaitez arrêter d'utiliser ce médicament, parlez-en à un médecin ou un pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des cas de perforation se développant dans la paroi intestinale (perforation gastro-intestinale) ont été rapportés chez des patients utilisant Relistor. Les données disponibles sont insuffisantes pour connaître la fréquence de cet événement. Si vous souffrez de douleurs gastriques qui sont sévères ou qui ne disparaissent pas, arrêtez de prendre ce médicament etappelez immédiatement votre médecin

Les effets indésirables suivants sont très fréquents et susceptibles de survenir chez plus de 1 personne sur 10. Si vous éprouvez l'un de ces effets indésirables, qui sont sévères ou ne veulent pas disparaître, vous devriez parler à votre médecin

- Douleur abdominale (maux de ventre)
- Nausées (envie de vomir)

- Diarrhée (selles liquides fréquentes)
- Flatulence (ballonnements)

D'autres effets indésirables fréquents qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 sont :

- Sensations vertigineuses (étourdissements)
- Symptômes analogues à ceux du sevrage des opioïdes (l'un des symptômes suivants : sensation de froid, frissons, écoulements du nez, transpiration, cheveux hérissés sur la tête, rougeurs, battements de cœur rapides)
- Réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, œdème)
- Vomissements

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Relistor ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur, le kit pour injection et l'étiquette de la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Utiliser ce médicament uniquement si la solution est limpide, incolore à jaune pâle, et ne contient ni flocon ni particule.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Relistor

- La substance active est le bromure de méthylnaltrexone. Chaque seringue de 0,4 mL contient 8 mg de bromure de méthylnaltrexone. Chaque seringue de 0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylnaltrexone. Un mL de solution contient 20 mg de bromure de méthylnaltrexone.
- Les autres composants sont : chlorure de sodium, calcium édétate de sodium, chlorhydrate de glycine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Qu'est-ce que Relistor et contenu de l'emballage extérieur

Relistor est une solution injectable. Elle est limpide, incolore à jaune pâle, et ne contient ni flocon ni particule.

Les présentations suivantes sont disponibles :

Boîte contenant 4, 7, 8 ou 10 seringues pré-remplies avec un système de protection de l'aiguille.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Check-list patient

Cette rubrique contient des questions importantes auxquelles vous devrez répondre avant d'utiliser Relistor, et pendant la durée du traitement par Relistor.

Si vous répondez "Non" à l'une des questions suivantes au cours de votre traitement, veuillez contacter votre docteur, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.

1. Prenez-vous des opioïdes (par ex. morphine ou codéine) pour votre pathologie ?
2. Êtes-vous constipé(e) (=aucune selle) depuis au moins 48 heures ?
3. Êtes-vous familiarisé(e) à la technique d'auto-injection ou en avez-vous discuté avec votre médecin ou pharmacien / infirmier(ère) ?
4. Êtes-vous suffisamment mobile pour atteindre les toilettes, ou y a-t-il quelqu'un qui puisse vous aider ?
5. Avez-vous un numéro de téléphone pour contacter votre infirmier(ère) ou le centre de santé ?

INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION ET L'ADMINISTRATION DE L'INJECTION DE RELISTOR

Cette rubrique est divisée selon les sous-rubriques suivantes :

Introduction

Étape 1 : Préparation de l'injection

Étape 2 : Choix et préparation du site d'injection

Étape 3 : Injection de Relistor en seringue pré-remplie

Étape 4 : Gestion du matériel d'injection

Introduction

Les instructions qui suivent vous expliquent comment préparer et administrer une injection de Relistor à l'aide d'une seringue pré-remplie. Veuillez les lire et les suivre étape par étape. Votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien vous expliquera les techniques pour réaliser l'injection vous-même. N'essayez pas de réaliser l'injection avant d'avoir bien compris comment la préparer et la faire.

Remarques importantes :

- **Une seringue pré-remplie de Relistor doit être utilisée une seule fois, même s'il reste du produit dans la seringue.**
- **Jetez la seringue pré-remplie de Relistor après utilisation selon les recommandations décrites à l'étape 4.**
- **Pour éviter les piqûres d'aiguille, ne recapuchonnez jamais les aiguilles usagées.**

Rassemblez les éléments dont vous aurez besoin pour l'injection :

1. Seringue pré-remplie de Relistor
2. Tampon alcoolisé
3. Coton ou compresse de gaze
4. Pansement adhésif

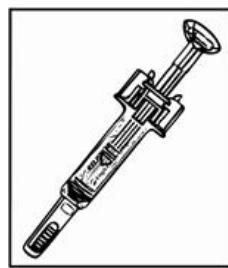
Étape 1 : Préparation de l'injection

1. Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée où vous pourrez disposer le contenu de votre boîte de Relistor. Veillez à prévoir suffisamment de temps afin de préparer et de faire l'injection.

2. Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau chaude.



3. Examinez la seringue pré-remplie. Assurez-vous que la dose prescrite par votre médecin correspond à la dose indiquée sur l'étiquette de la seringue pré-remplie.



4. Assurez-vous que le liquide de la seringue pré-remplie est limpide et incolore à jaune pâle, et ne contient aucune particule. Dans le cas contraire, n'utilisez pas la seringue pré-remplie etappelez votre infirmière, médecin ou pharmacien.

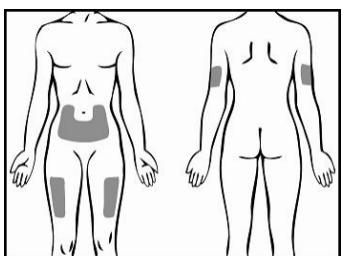
5. Tenez fermement le corps de la seringue pré-remplie et enlevez le capuchon de l'aiguille d'un mouvement ferme dans l'axe de l'aiguille.

Ne touchez pas l'aiguille avec les doigts et évitez tout contact de l'aiguille avec une autre surface.



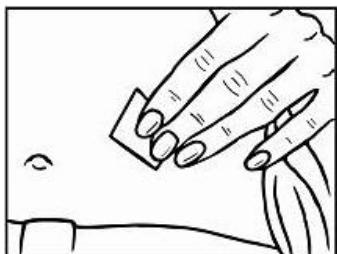
Étape 2 : Choix et préparation du site d'injection

1. Les trois zones du corps recommandées pour l'injection de Relistor sont : (1) les cuisses, (2) l'abdomen (ventre), et (3) le haut des bras (uniquement en injection par une autre personne).



2. Il est recommandé de changer de site d'injection lors de chaque injection. Évitez l'injection répétée exactement au même endroit que l'injection précédente. N'injectez pas dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou indurée. Évitez les zones de cicatrices ou de vergetures.

3. Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé et laissez-le sécher. Ne touchez plus à cette zone avant de faire l'injection.



Étape 3 : Injection de Relistor en seringue pré-remplie

1. Tenez la seringue d'une main comme un crayon. De l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de la peau et tenez-la fermement.



2. Piquez toute la longueur de l'aiguille dans la peau selon un angle d'environ 45 degrés d'un mouvement court et rapide.



3. Une fois l'aiguille enfoncee, relâchez la peau et poussez lentement le piston jusqu'à ce que la seringue pré-remplie soit vide.



4. Retirez rapidement l'aiguille de la peau, en veillant à conserver le même angle que lors de son introduction. Retirez votre pouce du piston afin de permettre au manchon protecteur de recouvrir l'aiguille. Un léger saignement peut survenir au niveau du site d'injection.



5. Vous pouvez appuyer fermement avec du coton ou une compresse de gaze sur le site d'injection. Ne pas frotter le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez mettre un pansement.



Étape 4 : Gestion du matériel d'injection

La seringue pré-remplie ne doit JAMAIS être réutilisée. Ne JAMAIS recapuchonner l'aiguille. Éliminer la seringue pré-remplie selon les instructions de votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Mettre la seringue pré-remplie usagée dans un récipient refermable, résistant aux performances. Vous pouvez utiliser un conteneur d'objets tranchants (tel qu'un collecteur jaune biohazard). Interrogez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien pour connaître les modalités appropriées d'élimination du conteneur. L'élimination des seringues et des aiguilles usagées peut être soumise à une législation locale.