

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE destinée aux professionnels de santé concernant des notifications après commercialisation de perforation gastro-intestinale chez des patients recevant RELISTOR® (bromure de méthylaltréxone) en injection sous-cutanée.

Septembre 2010

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Wyeth Limited¹ souhaite vous communiquer de nouvelles informations importantes concernant Relistor® (bromure de méthylaltréxone) en injection sous-cutanée.

Résumé

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant Relistor®. En conséquence, nous souhaitons vous informer que :

- Relistor® doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées.
- Qu'il est nécessaire d'informer les patients de signaler immédiatement tout symptôme abdominal sévère, qui persisterait ou qui s'aggraverait.

Informations complémentaires

Nous vous rappelons que Relistor® est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

Depuis sa commercialisation et jusqu'au 31 mars 2010, 10 cas de perforation intestinale ont été rapportés. En raison de la gravité de ces événements, les informations suivantes ont été ajoutées dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et dans la rubrique 4.8 (Effets indésirables) du Résumé des Caractéristiques du Produit (texte en **gras** ci-après) :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant Relistor. Bien que ces patients présentaient des pathologies sous-jacentes qui peuvent être associées à une altération, localisée ou diffuse, de la paroi gastro-intestinale (telle que cancer, ulcère peptique, pseudo-occlusion), l'utilisation de Relistor pourrait avoir contribué à l'apparition de ces événements.

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

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

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables observés depuis la commercialisation

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients utilisant Relistor (voir rubrique 4.4) : fréquence indéterminée.

Pour une information plus complète, vous pouvez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) modifié ci-joint.

Notification d'effets indésirables

Tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal).

Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez contacter notre département d'Information Scientifique et Médicale au : 01 41 02 78 58 ou par e-mail à cette adresse : InfomedFranceW@pfizer.com.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de nos sincères salutations.

Dr. Yannick PLETAN
Directeur Médical France

Marie-Paule TROUVIN
Pharmacien Responsable

¹ Wyeth est désormais une filiale en propriété exclusive de Pfizer Inc. En France, Wyeth Pharmaceuticals France est locataire gérant de Pfizer Holding SAS.

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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 méthylaltréxone.

Un ml de solution contient 20 mg de bromure de méthylaltréxone.

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. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte.

Relistor doit être instauré pour entraîner une reprise rapide du transit lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

La posologie recommandée de bromure de méthylaltréxone est de 8 mg (0,4 ml de Relistor) (pour les patients pesant de 38 à 61 kg) ou de 12 mg (0,6 ml de Relistor) (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

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose de bromure de méthylaltréxone doit être réduite de 12 mg à 8 mg (0,4 ml de Relistor) pour ceux pesant entre 62 et 114 kg, ou de 0,15 mg/kg à 0,075 mg/kg pour ceux dont le poids est inférieur à 62 kg ou supérieur à 114 kg (voir rubrique 5.2). En l'absence de données disponibles, Relistor n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.4).

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, Relistor n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible. En l'absence de données disponibles et dans l'attente de données complémentaires, le bromure de méthylaltréxone n'est pas recommandé chez l'enfant âgé de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

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

Voie 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 à la substance active ou à l'un des excipients.

L'utilisation du bromure de méthylaltréxone est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion intestinale mécanique connue ou suspectée ou un abdomen chirurgical aigu.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant Relistor. Bien que ces patients présentaient des pathologies sous-jacentes qui peuvent être associées à une altération, localisée ou diffuse, de la paroi gastro-intestinale (telle que cancer, ulcère peptique, pseudo-occlusion), l'utilisation de Relistor pourrait avoir contribué à l'apparition de ces événements.

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

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

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.

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

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).

Dans les essais cliniques, le traitement par le bromure de méthylnaltrexone n'a pas été étudié au-delà de 4 mois et doit donc être utilisé uniquement pendant une période limitée (voir rubrique 5.2).

Relistor doit être utilisé uniquement chez les patients relevant de soins palliatifs. Il est ajouté au traitement laxatif habituel.

Relistor 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).

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

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 dextrométhorphan, 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 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du bromure de méthylalantrexone 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. Relistor ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

L'excrétion du bromure de méthylalantrexone 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 méthylalantrexone dans le lait maternel. Il convient de décider de poursuivre/arrêter l'allaitement maternel ou de poursuivre/arrêter le traitement par Relistor, en évaluant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport à ceux du traitement par Relistor pour la mère.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, comme il s'agit d'un antagoniste sélectif périphérique des opioïdes, la probabilité que Relistor influe sur ces activités est faible.

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

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 méthylalantrexone ont été des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées et des flatulences. Généralement, ces effets étaient légers ou modérés.

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 ($< 1/10\ 000$) ; 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

Affections gastro-intestinales

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, oedème), hypersudation

Effets indésirables observés depuis la commercialisation

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients utilisant Relistor (voir rubrique 4.4) : fréquence indéterminée.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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 $[K_i] = 28$ nM), avec une affinité 8 fois plus faible pour les récepteurs kappa aux opioïdes ($K_i = 230$ 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

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. A 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone (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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone est faiblement métabolisé chez l'homme d'après la quantité de métabolites de bromure de méthyl-naltrexone récupérée dans les excréta. La conversion en isomères méthyl-6-naltrexol et en sulfate de méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone (composé initial et métabolites)). Le sulfate de méthyl-naltrexone est un métabolite inactif et présent dans le plasma à un taux d'environ 25 % des composés liés à la méthyl-naltrexone (composé initial et métabolites). La N-déméthylation du bromure de méthyl-naltrexone en naltrexone n'est pas significative, représentant 0,06 % de la dose administrée.

Élimination

Le bromure de méthyl-naltrexone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du bromure de méthylaltréxone 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 méthylaltréxone, l'insuffisance rénale a eu un effet prononcé sur l'excrétion rénale du bromure de méthylaltréxone. La clairance rénale du bromure de méthylaltréxone a diminué avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère a diminué la clairance rénale du bromure de méthylaltréxone d'un facteur 8 à 9 ; cependant cette réduction n'a entraîné qu'un doublement de l'exposition totale au bromure de méthylaltréxone (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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone ajustée en fonction de la dose exprimée en mg/kg augmentait avec le poids. L'exposition moyenne au bromure de méthylaltréxone 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 et génotoxicité 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 rattes 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).

Aucune étude de carcinogénèse n'a été réalisée avec Relistor.

6. DONNEES 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

3 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

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent, de type I, à usage unique, bouchon gris en caoutchouc butyl et opercule en aluminium avec capsule de type "flip-off".

Chaque flacon contient 0,6 ml de solution injectable.

Les présentations de Relistor sont :

1 flacon de solution injectable

2 flacons de solution injectable

2 seringues stériles de 1 ml à aiguille rétractable

4 tampons alcoolisés

7 flacons de solution injectable

7 seringues stériles de 1 ml à aiguille rétractable

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

Wyeth Europa Ltd.

Huntercombe Lane South

Taplow, Maidenhead

Berks

SL6 0PH

Royaume-Uni

Tel : +44 1628 604 377

Fax +44 1628 666 368

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

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

Date de première autorisation : 02 juillet 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.