

**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 chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus, 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

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

#### 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 méthylbuprénorphine 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 méthylbuprénorphine 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 méthylbuprénorphine 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 méthylbuprénorphine est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée ou un abdomen chirurgical aigu.

### **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 méthylbuprénorphine et de consulter leur médecin.

#### Constipation non liée aux opioïdes

L'activité du bromure de méthylbuprénorphine 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 méthylbuprénorphine peut entraîner une reprise rapide du transit (dans les 30 à 60 minutes en moyenne).

#### Durée du traitement

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

### Soins palliatifs

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

### 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 aiguë 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. 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 bromure de méthylnaltrexone pourrait avoir contribué à l'apparition de ces événements.

### 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 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 Fécondité, 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone dans le lait maternel. Il convient de décider de poursuivre/arrêter l'allaitement maternel ou de poursuivre/arrêter le traitement par le bromure de méthylaltréxone, en évaluant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport à ceux du traitement par le bromure de méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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

#### Affections gastro-intestinales

Indéterminé : perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

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), hypersudation

### **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

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 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 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du bromure de méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone, l'insuffisance rénale a eu un effet prononcé sur l'excrétion rénale du bromure de méthyl-naltrexone. La clairance rénale du bromure de méthyl-naltrexone a diminué avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère a diminué la clairance rénale du bromure de méthyl-naltrexone d'un facteur 8 à 9 ; cependant cette réduction n'a entraîné qu'un doublement de l'exposition totale au bromure de méthyl-naltrexone (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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthylalantrexone ajustée en fonction de la dose exprimée en mg/kg augmentait avec le poids. L'exposition moyenne au bromure de méthylalantrexone 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 méthylalantrexone 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 méthylalantrexone, les jeunes rats ont montré une sensibilité supérieure aux rats adultes vis-à-vis des toxicités induites par la méthylalantrexone. Chez les jeunes rats ayant reçu du bromure de méthylalantrexone par voie intraveineuse pendant 13 semaines, des événements cliniques indésirables (incidence des convulsions et des difficultés respiratoires) sont survenus à des doses ( $\geq 3$  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 méthylalantrexone pendant 13 semaines, la toxicité induite par la méthylalantrexone 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 méthylalantrexone. 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**

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**

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'une opercule en aluminium avec une capsule de type "flip-off".

Chaque flacon contient 0,6 ml de solution injectable.

### Présentations

1 flacon

2 flacons avec 2 seringues stériles de 1 ml d'injection, à aiguille rétractable et 4 tampons alcoolisés

7 flacons avec 7 seringues stériles de 1 ml d'injection, à aiguille rétractable 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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road

Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**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

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

Date de première autorisation : 02 juillet 2008

Date de dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

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 méthyl-naltrexone.  
Un ml de solution contient 20 mg de bromure de méthyl-naltrexone.

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 chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus, 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

La posologie recommandée de bromure de méthyl-naltrexone 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.

#### 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée ou un abdomen chirurgical aigu.

### **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 méthylaltréxone et de consulter leur médecin.

#### Constipation non liée aux opioïdes

L'activité du bromure de méthylaltréxone 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 méthylaltréxone peut entraîner une reprise rapide du transit (dans les 30 à 60 minutes en moyenne).

#### Durée du traitement

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

#### Soins palliatifs

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

#### 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 aiguë 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. 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 bromure de méthylnaltrexone pourrait avoir contribué à l'apparition de ces événements.

#### 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 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 Fécondité, 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone dans le lait maternel. Il convient de décider de poursuivre/arrêter l'allaitement maternel ou de poursuivre/arrêter le traitement par le bromure de méthylaltréxone, en évaluant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport à ceux du traitement par le bromure de méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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

##### Affections gastro-intestinales

Indéterminé : perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

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), hypersudation

#### **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

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 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 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du bromure de méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone, l'insuffisance rénale a eu un effet prononcé sur l'excrétion rénale du bromure de méthyl-naltrexone. La clairance rénale du bromure de méthyl-naltrexone a diminué avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère a diminué la clairance rénale du bromure de méthyl-naltrexone d'un facteur 8 à 9 ; cependant cette réduction n'a entraîné qu'un doublement de l'exposition totale au bromure de méthyl-naltrexone (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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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, 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone, les jeunes rats ont montré une sensibilité supérieure aux rats adultes vis-à-vis des toxicités induites par la méthylaltréxone. Chez les jeunes rats ayant reçu du bromure de méthylaltréxone par voie intraveineuse pendant 13 semaines, des événements cliniques indésirables (incidence des convulsions et des difficultés respiratoires) sont survenus à des doses ( $\geq 3$  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 méthylaltréxone pendant 13 semaines, la toxicité induite par la méthylaltréxone 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 méthylaltréxone. 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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

## **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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 02 juillet 2008

Date de dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

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 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 (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 chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus, 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

La posologie recommandée de bromure de méthylaltréxone 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.

#### 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée ou un abdomen chirurgical aigu.

### **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 méthylaltréxone et de consulter leur médecin.

#### Constipation non liée aux opioïdes

L'activité du bromure de méthylaltréxone 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 méthylaltréxone peut entraîner une reprise rapide du transit (dans les 30 à 60 minutes en moyenne).

#### Durée du traitement

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

#### Soins palliatifs

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

#### 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 aiguë 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. 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 bromure de méthylnaltrexone pourrait avoir contribué à l'apparition de ces événements.

#### 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 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 Fécondité, 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone dans le lait maternel. Il convient de décider de poursuivre/arrêter l'allaitement maternel ou de poursuivre/arrêter le traitement par le bromure de méthylaltréxone, en évaluant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport à ceux du traitement par le bromure de méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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

##### Affections gastro-intestinales

Indéterminé : perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

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), hypersudation

#### **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 méthyl-naltrexone est un antagoniste sélectif des opioïdes qui se lie au récepteur mu. Les études in vitro ont montré que le bromure de méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone à franchir la barrière hémato-encéphalique est limitée. Cela permet au bromure de méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 0,15 mg/kg,  $n = 47$ ; bromure de méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone, 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 méthylaltréxone, 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone (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 méthylaltréxone 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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du bromure de méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone, l'insuffisance rénale a eu un effet prononcé sur l'excrétion rénale du bromure de méthyl-naltrexone. La clairance rénale du bromure de méthyl-naltrexone a diminué avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère a diminué la clairance rénale du bromure de méthyl-naltrexone d'un facteur 8 à 9 ; cependant cette réduction n'a entraîné qu'un doublement de l'exposition totale au bromure de méthyl-naltrexone (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 méthyl-naltrexone 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 méthyl-naltrexone 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, 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone, les jeunes rats ont montré une sensibilité supérieure aux rats adultes vis-à-vis des toxicités induites par la méthylaltréxone. Chez les jeunes rats ayant reçu du bromure de méthylaltréxone par voie intraveineuse pendant 13 semaines, des événements cliniques indésirables (incidence des convulsions et des difficultés respiratoires) sont survenus à des doses ( $\geq 3$  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 méthylaltréxone pendant 13 semaines, la toxicité induite par la méthylaltréxone 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 méthylaltréxone. 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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

## **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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 02 juillet 2008

Date de dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

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

Wyeth Lederle S.r.l  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
IT-95100 Catania  
Italie

## **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 la soumission d'un PSUR coïncide 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 (PRÉSENTATION FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg/0,6 ml solution injectable  
Bromure de méthylalntrexone

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

Chaque flacon de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylalntrexone.  
Un ml de solution contient 20 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg/0,6 ml solution injectable  
Bromure de méthylalntrexone

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

Chaque flacon de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylalntrexone.  
Un ml de solution contient 20 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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  
2 seringues stériles de 1 ml à aiguille rétractable  
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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

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

EU/1/08/463/002

**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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg/0,6 ml solution injectable  
Bromure de méthylalntrexone

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

Chaque flacon de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylalntrexone.  
Un ml de solution contient 20 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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  
7 seringues stériles de 1 ml à aiguille rétractable  
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 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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

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

EU/1/08/463/003

**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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 ml contient 8 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 PÉREMPTION**

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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 ml contient 8 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 PÉREMPTION**

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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 ml contient 8 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 PÉREMPTION**

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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque seringue pré-remplie de 0,4 ml contient 8 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 PÉREMPTION**

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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 PÉREMPTION**

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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOITE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 PÉREMPTION**

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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOITE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 PÉREMPTION**

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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE DE LA BOÎTE (PRÉSENTATION SERINGUE PRÉ-REMPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque seringue pré-remplie de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylalntrexone.

**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 PÉREMPTION**

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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

**12. NUMÉRO(S) 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

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

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

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Bromure de méthylalntrexone

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

TMC Pharma Services Ltd.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

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 méthylalntrexone)

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 méthylalntrexone  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

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 THERMOUSOUDÉS**

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

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 8 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Bromure de méthylalantrexone

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

TMC Pharma Services Ltd.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

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 méthylalantrexone)

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 méthylalntrexone  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

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 THERMOUSOUDÉS**

**TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DU KIT POUR INJECTION (PRÉSENTATION FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Relistor 12 mg/0,6 ml solution injectable

Bromure de méthylalntrexone

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

TMC Pharma Services Ltd.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

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

L'aiguille de la seringue se rétracte après l'emploi

**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 méthylalnaltréxone  
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 méthylalnaltréxone)

**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 méthylalnaltréxone

**Veillez 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.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que Relistor et dans quel 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 quel cas est-il utilisé**

Relistor contient un principe actif appelé bromure de méthylalnaltréxone 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) utilisés dans le traitement des douleurs modérées à sévères, chez des patients présentant une maladie à un stage avancé nécessitant des soins de support, lorsque les autres médicaments pour la constipation (laxatifs) n'ont pas été suffisamment efficaces. Les opioïdes sont prescrits par votre médecin. Ce médicament est donné en complément de vos laxatifs habituels.

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 méthylalnaltréxone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous ou votre médecin savez que vous 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 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 aiguë ou d'un fécalome, parlez-en aussi à votre médecin étant donné que ce médicament doit être utilisé avec prudence dans ce cas ;
- ce médicament ne doit être utilisé que chez les patients sous soins palliatifs et souffrant d'une pathologie avancée ;
- ce médicament ne doit être utilisé que pour une période de temps limitée 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone dans le lait maternel n'est pas connu.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter 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 est de 8 mg de bromure de méthylaltréxone (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 oublié 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 d'une 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 et appelez 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)
- Réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, œdème)
- Transpiration

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.

## **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**

- Le principe actif est le bromure de méthylaltréxone. Chaque flacon de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylaltréxone. Un ml de solution contient 20 mg de bromure de méthylaltréxone.
- 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 boîtes de plus de 1 flacon contiennent des kits pour injection composés pour chacun de : un flacon, une seringue de 1 ml à aiguille rétractable et deux tampons alcoolisés.

Les présentations suivantes sont disponibles :

Flacon unique

Boîte contenant 2 flacons, 2 seringues à aiguille rétractable et 4 tampons alcoolisés (c'est-à-dire 2 kits pour injection).

Boîte contenant 7 flacons, 7 seringues à aiguille rétractable et 14 tampons alcoolisés (c'est-à-dire 7 kits pour injection).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire

RG27 8AS  
Royaume-Uni  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277  
Email: Medical.Dept@TMCPharma.com

### **Fabricant**

Wyeth Lederle S.r.l  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
95100 Catania  
Italie

### **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**

Cette rubrique est divisée selon les sous-rubriques suivantes :

Introduction

Étape 1 : Préparation de l'injection

Étape 2 : Préparation de la seringue

Étape 3 : Choix et préparation du site d'injection

Étape 4a : Injection de Relistor avec un kit pour injection contenant une seringue à aiguille rétractable.

Étape 4b : Injection de Relistor avec une seringue et une aiguille standards

Étape 5 : Gestion du matériel d'injection

#### **Introduction**

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.

Vous disposerez soit d'un kit pour injection avec tout ce qui est nécessaire pour l'injection, soit d'un flacon unique. Si vous disposez du flacon unique, vous aurez besoin de vous procurer des tampons alcoolisés et une seringue.

### Étape 1 : Préparation de l'injection

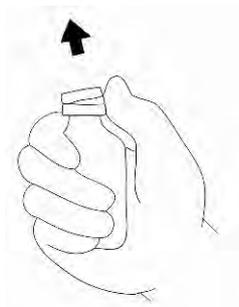
1. Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée où vous pourrez disposer le contenu de votre boîte de Relistor. Veillez à prévoir suffisamment de temps afin de préparer et de faire l'injection.
2. Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau chaude.



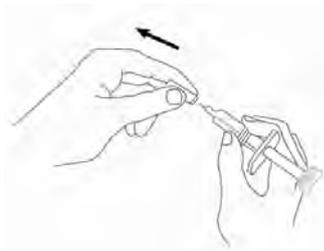
3. Rassemblez les éléments dont vous aurez besoin pour l'injection. Un flacon de Relistor, une seringue de 1 ml (avec ou sans aiguille rétractable), 2 tampons alcoolisés et du coton ou une compresse de gaze.
4. Assurez-vous que la solution du flacon est limpide et incolore à jaune pâle et ne contient 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.

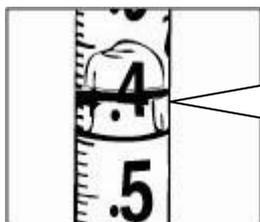


2. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon alcoolisé et placez-le sur votre surface de travail. Veillez à ne plus toucher le bouchon en caoutchouc.
3. Prenez la seringue. Tenez le corps de la seringue d'une main et enlevez le capuchon de l'aiguille d'un mouvement ferme dans l'axe de 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.



Tirez minutieusement le piston de la seringue jusqu'au repère correspondant soit à 0,4 ml pour 8 mg de Relistor ou soit à 0,6 ml pour 12 mg de Relistor. Votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien vous informera de la dose qui vous a été prescrite ainsi que de la fréquence d'administration. Les doses habituelles sont données dans le tableau ci-dessous. La dose est administrée normalement toutes les 48 heures (tous les deux jours) en injection sous la peau.

Poids du patients en kg	Volume en ml de la seringue à remplir (dose)
Moins de 38 kg	0,15 mg/kg
38-61 kg	0,4 ml (8 mg)
62-114 kg	0,6 ml (12 mg)
Plus de 114 kg	0,15 mg/kg



Tirez minutieusement le piston jusqu'au niveau correct de la seringue (par ex. 0,4 ml si 8 mg vous ont été prescrits)

4. 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.

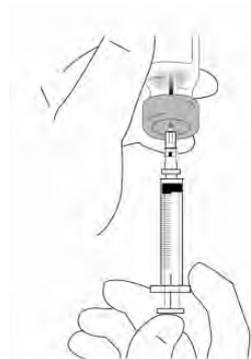


5. Afin d'éliminer l'air de la seringue, poussez doucement le piston vers le bas pour injecter l'air dans le flacon.

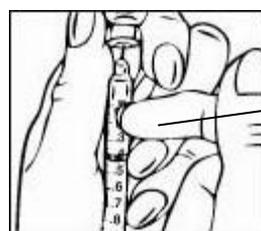


6. Si vous utilisez la seringue à aiguille rétractable fournie, **NE PUSSEZ PAS LE PISTON JUSQU'AU BOUT**. Dès que vous sentez une résistance, arrêtez de pousser le piston. Si vous poussez le piston jusqu'au bout, vous entendrez un 'clic'. Ce bruit signifie que le mécanisme de sécurité a été activé et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

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 jusqu'au repère de 0,4 ml ou 0,6 ml sur la seringue 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.

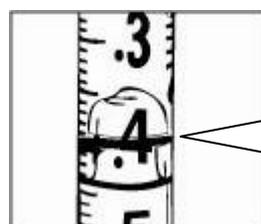


7. Sans retirer l'aiguille du flacon retourné, vérifiez que la seringue ne contient pas de bulles d'air. Tout en tenant bien le flacon, tapotez doucement la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut de la seringue. Poussez lentement le piston jusqu'à ce que toutes les bulles 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 du flacon retourné et faites sortir toutes les bulles d'air à l'aide du piston.

8. 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.



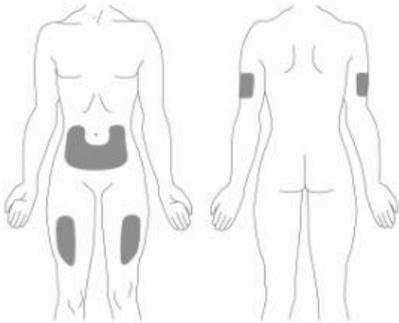
Assurez-vous d'avoir la dose exacte dans la seringue (par ex. 0,4 ml si 8 mg vous ont été prescrits)

9. Retirez l'aiguille du flacon. Laissez l'aiguille fixée à la seringue. 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.



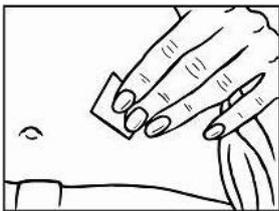
### Étape 3 : Choix et préparation du site d'injection

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 4a : Injection de Relistor avec un kit pour injection contenant une seringue à aiguille rétractable

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 et que vous entendiez un "clic".

5. Quand vous entendrez un clic, cela signifie que tout le contenu a été injecté. L'aiguille se retirera automatiquement de la peau et rentrera dans la seringue. 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 le frotter. Si nécessaire, vous pouvez mettre un pansement.



#### **Étape 4b : Injection de Relistor avec une seringue et une aiguille standards**

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 jusqu'au bout pour injecter Relistor.

5. Lorsque la seringue est vide, retirez rapidement l'aiguille de la peau, en veillant à conserver le même angle que lors de son introduction. 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 le frotter. 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 méthylalntrexone

**Veillez 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.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que Relistor et dans quel 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 quel cas est-il utilisé**

Relistor contient un principe actif appelé bromure de méthylalntrexone 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) utilisés dans le traitement des douleurs modérées à sévères, chez des patients présentant une maladie à un stage avancé nécessitant des soins de support, lorsque les autres médicaments pour la constipation (laxatifs) n'ont pas été suffisamment efficaces. Les opioïdes sont prescrits par votre médecin. Ce médicament est donné en complément de vos laxatifs habituels.

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 méthylalntrexone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous ou votre médecin savez que vous 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 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 aiguë ou d'un fécalome, parlez-en aussi à votre médecin étant donné que ce médicament doit être utilisé avec prudence dans ce cas ;
- ce médicament ne doit être utilisé que chez les patients sous soins palliatifs et souffrant d'une pathologie avancée ;
- ce médicament ne doit être utilisé que pour une période de temps limitée 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 de contracter 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 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 oublié 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 d'une 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 et appelez 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)
- Réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, œdème)
- Transpiration

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.

## **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**

- Le principe actif est le bromure de méthylaltréxone. Chaque seringue de 0,4 ml contient 8 mg de bromure de méthylaltréxone. Chaque seringue de 0,6 ml contient 12 mg de bromure de méthylaltréxone. Un ml de solution contient 20 mg de bromure de méthylaltréxone.
- 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**

TMC Pharma Services Ltd.  
Lodge Farm Barn  
Elvetham Park Estate  
Fleet Road  
Hartley Wintney  
Hampshire  
RG27 8AS  
UK  
Tel: +44 1252 842255  
Fax: +44 1252 842277

Email: Medical.Dept@TMCPharma.com

## **Fabricant**

Wyeth Lederle S.r.l  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
95100 Catania  
Italie

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

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.

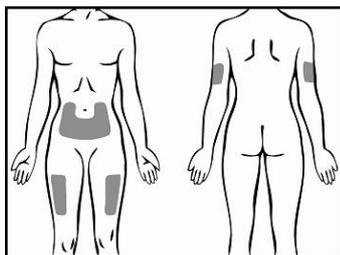


4. Assurez-vous que le liquide de la seringue pré-remplie est limpide et incolore à jaune pâle, et ne contient aucune particule. Dans le cas contraire, n'utilisez pas la seringue pré-remplie et appelez votre infirmière, médecin ou pharmacien.
5. Tenez fermement le corps de la seringue pré-remplie et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

Mettez la seringue pré-remplie usagée dans un récipient refermable, résistant aux perforations. 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.