

MONOGRAPHIE

Pr**RELISTOR**^{MD}

Bromure de méthylbaltrexone injectable, 20 mg/mL

Pour administration sous-cutanée

Antagoniste des récepteurs opioïdes μ

Salix Pharmaceuticals, une division de Valeant
Pharmaceuticals North America, LLC
400 Somerset Corporate Boulevard
Bridgewater, NJ 08807

Date de révision :
Le 25 juillet 2018

Numéro de contrôle : 208302

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	46
TOXICOLOGIE	60
BIBLIOGRAPHIE.....	70
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR – FLACONS.....	72
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR – FLACON ET SERINGUE MUNIE D'UNE AIGUILLE RÉTRACTABLE DANS UNE BARQUETTE	78
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR – SERINGUE PRÉREMPLIE	84

Pr **RELISTOR^{MD}**

Bromure de méthylaltréxone injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée	Bromure de méthylaltréxone injectable, 20 mg/mL en trois présentations : i) Flaçon (12 mg/0,6 mL) ii) Flaçon (12 mg/0,6 mL) et seringue munie d'une aiguille rétractable iii) Seringue préremplie (8 mg/0,4 mL et 12 mg/0,6 mL)	Aucun <i>Pour la liste complète, voir Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RELISTOR est indiqué dans le traitement de la constipation due aux opioïdes chez les patients atteints d'une maladie avancée qui reçoivent des soins palliatifs. Quand la réponse aux laxatifs est insuffisante, RELISTOR devrait être utilisé comme traitement d'appoint pour déclencher rapidement la défécation.

- La majorité des sujets des études cliniques présentaient un indice de performance OMS égal ou supérieur à 3.

- Tous les sujets ont poursuivi leurs traitements laxatif et opioïde à dose stable durant les études.
- La plupart des sujets qui ont répondu à RELISTOR ont déféqué dans les 4 heures (délai médian de 24 minutes).

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Il n'y avait pas de différence dans les profils d'efficacité et d'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'ajuster la dose selon l'âge.

Enfants

RELISTOR n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité de RELISTOR n'ont pas été démontrées chez les patients pédiatriques.

CONTRE-INDICATIONS

- RELISTOR est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à l'un ou l'autre de ses ingrédients. Pour la liste complète, voir la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie du produit.
- RELISTOR est contre-indiqué chez les patients présentant ou suspectés de présenter une occlusion gastro-intestinale mécanique ou un abdomen aigu.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- Les patients doivent être assis ou couchés durant l'administration et doivent ensuite faire attention quand ils se lèvent.
- RELISTOR ne doit pas être employé pour le traitement d'une constipation qui n'est pas reliée à la prise d'un opioïde (voir *Études cliniques*).

Appareil digestif

Perforation gastro-intestinale

Selon les données obtenues depuis la mise sur le marché du produit, les patients atteints d'une maladie avancée et traités par RELISTOR peuvent être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale s'ils ont une affection pouvant être associée à une diminution localisée ou diffuse de l'intégrité structurelle de la paroi intestinale. Il s'agit entre autres d'affections comme le cancer, les tumeurs malignes du tube digestif, les ulcères du tube digestif et le syndrome d'Ogilvie, ainsi que de médicaments comme le bevacizumab (AVASTIN), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les stéroïdes. (Voir *Effets indésirables observés après la commercialisation du produit* sous *EFFETS INDÉSIRABLES*.)

RELISTOR doit être employé avec prudence chez les patients présentant des lésions gastro-intestinales avérées ou présumées. Il faut avertir les patients de cesser l'administration de RELISTOR et de consulter leur médecin en cas d'apparition de symptômes abdominaux graves et persistants et/ou d'aggravation de symptômes abdominaux existants, car ces symptômes pourraient être dus à une perforation gastro-intestinale.

Diarrhée grave

Il faut avertir les patients de ne pas poursuivre le traitement par RELISTOR et de consulter leur médecin si une diarrhée grave ou persistante se produit durant le traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études de reproduction dites de catégorie B pour la grossesse ont été réalisées chez des rates et des lapines gravides. On n'a constaté aucun effet sur le développement fœtal à des posologies intraveineuses atteignant 25 mg/kg/jour chez la rate et 16 mg/kg/jour chez la lapine. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a cependant été menée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est vraiment nécessaire. Le pouvoir tératogène de RELISTOR sur le fœtus humain est inconnu. [Voir *Carcinogénèse, Génotoxicité et Toxicité sur la reproduction et le développement*.]

Travail et accouchement : On ignore quels sont les effets de RELISTOR sur la mère, le fœtus, la durée du travail et l'accouchement. Dans le cadre d'une étude péri- et postnatale sur la reproduction, il n'y a eu aucun effet sur la mère, le travail, l'accouchement ou la survie et la croissance des petits après l'injection sous-cutanée de méthylnaltrexone à des rates, à des posologies allant jusqu'à 25 mg/kg/jour.

Femmes qui allaitent : D'après les résultats d'une étude sur l'administration de méthylnaltrexone marquée au ³H à des rates qui allaitaient, la méthylnaltrexone passait dans leur lait. On ignore si ce médicament passe dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait humain, l'administration de RELISTOR à une femme qui allaite impose la prudence.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de RELISTOR n'ont pas été démontrées chez les patients pédiatriques. Des études ont été menées chez le raton et le chiot. Après avoir injecté du bromure de méthylnaltrexone par voie intraveineuse à des ratons, on a constaté que ceux-ci étaient plus sensibles que les rats adultes à la toxicité de la méthylnaltrexone (voir [TOXICOLOGIE : Données des études de toxicité chez le raton et le chiot](#)).

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Les études à double insu de phase II et celles de phase III ont regroupé 77 patients de 65 à 74 ans (54 sous RELISTOR, 23 sous placebo) et 100 patients de 75 ans ou plus (61 sous RELISTOR, 39 sous placebo). Il n'y avait pas de différence dans les profils d'efficacité et d'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'ajuster la dose selon l'âge.

Insuffisance rénale : En présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), il est recommandé de réduire la dose (voir [Posologie et administration](#)).

Insuffisance hépatique : Il n'y a pas de donnée disponible pour les patients ayant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh Classe C), le bromure de méthylnaltrexone injectable 20 mg/mL n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Surveillance et analyses de laboratoire

Aucune surveillance n'est nécessaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité du médicament a été évaluée chez 288 sujets de deux études contrôlées par placebo, de phase III (études 301 et 302).

Les effets indésirables du médicament (c'est-à-dire les effets indésirables ayant un lien raisonnable avec l'administration du médicament, en ce sens qu'on croyait en une relation causale entre le médicament et la survenue de l'effet indésirable) qui ont été observés avec RELISTOR sont les douleurs abdominales, la flatulence, les nausées, les étourdissements et la diarrhée (voir Tableau 1). Tous les cas de diarrhée, de flatulence et d'étourdissements de même que la plupart des cas de douleurs abdominales et de nausées qui ont été rapportés dans les études contrôlées par placebo étaient considérés comme légers ou modérés par les investigateurs. Des douleurs abdominales ont été considérées comme graves chez 1,8 % des patients sous RELISTOR et 2,4 % des patients sous placebo. Des nausées ont été considérées comme graves chez respectivement 1,2 % et 2,4 % des patients. Aucun effet indésirable n'a menacé la vie du patient.

Toutes les manifestations indésirables qui ont été constatées chez au moins 1 patient traité par RELISTOR dans le cadre de ces études sont énumérées dans le Tableau 2.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux que l'on retrouve en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de RELISTOR a été évaluée dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo, à double insu, menés chez des patients recevant des soins palliatifs. L'étude 301 comprenait une période contrôlée par placebo, à double insu et à dose unique, tandis que l'étude 302 comportait une période contrôlée par placebo, à double insu et à doses multiples, de 14 jours [voir [ESSAIS CLINIQUES](#)]. Tous les patients suivaient un traitement laxatif à dose stable depuis au moins 3 jours au début de l'étude et ont poursuivi ce traitement tout le long de l'étude.

Tableau 1 : Effets indésirables de toutes les doses, observés dans les études cliniques contrôlées par placebo, à double insu, sur RELISTOR^a

Effet indésirable	RELISTOR	Placebo
	N = 165	N = 123
Douleurs abdominales	47 (28,5 %)	12 (9,8 %)
Flatulence	22 (13,3 %)	7 (5,7 %)
Nausées	19 (11,5 %)	6 (4,9 %)
Étourdissements	12 (7,3 %)	3 (2,4 %)
Diarrhée	9 (5,5 %)	3 (2,4 %)

a. Doses de 0,075, 0,15 et 0,30 mg/kg. Ces données sont tirées de l'étude 301 sur une seule dose et de l'étude 302 sur l'administration de 7 doses en 14 jours.

Note : Le Tableau 1 ne tient pas compte d'une étude de phase II (étude 251), qui était une étude à répartition aléatoire et à double insu, non contrôlée par placebo, pendant laquelle les patients (N = 33) ont reçu 1, 5, 12,5 ou 20 mg par voie sous-cutanée à trois reprises en une semaine. Les effets indésirables qui ont été observés durant cette étude, pour toutes les doses réunies, sont les douleurs abdominales (45 %), la flatulence (33 %), les nausées (24 %), les étourdissements (9 %) et la diarrhée (30 %).

Manifestations indésirables

Le Tableau 2 présente les manifestations indésirables apparues pendant le traitement, dans le cadre des études contrôlées par placebo, à double insu, de phase III. Il énumère les manifestations indésirables qui ont été constatées chez au moins un patient du groupe de RELISTOR. Le taux d'abandon pour manifestation indésirable était de 1,2 % avec RELISTOR et de 2,4 % avec le placebo.

Tableau 2 : Manifestations indésirables apparues pendant le traitement, chez ≥ 1 % des patients

Appareil ou système Terme privilégié	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N = 52	0,15 mg/kg N = 47	0,3 mg/kg N = 55	Placebo N = 71	0,15 mg/kg N = 63
Troubles du sang et du système lymphatique					
Anémie	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	0
Troubles cardiaques					
Syndrome coronarien aigu	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Bradycardie	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Insuffisance cardiaque congestive	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Cyanose	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Ischémie du myocarde	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Tachycardie	1 (1,9 %)	0	0	4 (5,6 %)	2 (3,2 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe					
Bouchon de cérumen	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Acouphène	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Troubles oculaires					
Larmoiement accru	0	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	1 (1,6 %)
Trouble de la vue	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Troubles gastro-intestinaux					
Douleurs abdominales	3 (5,8 %)	14 (29,8 %)	21 (38,2 %)	9 (12,7 %)	12 (19,0 %)
Flatulence	2 (3,8 %)	6 (12,8 %)	8 (14,5 %)	5 (7,0 %)	8 (12,7 %)
Nausées	1 (1,9 %)	3 (6,4 %)	8 (14,5 %)	5 (7,0 %)	8 (12,7 %)
Vomissements	1 (1,9 %)	3 (6,4 %)	3 (5,5 %)	9 (12,7 %)	8 (12,7 %)
Diarrhée	0	3 (6,4 %)	1 (1,8 %)	3 (4,2 %)	5 (7,9 %)
Douleurs abdominales hautes	1 (1,9 %)	2 (4,3 %)	3 (5,5 %)	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Distension abdominale	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	5 (7,0 %)	1 (1,6 %)
Malaises abdominaux	0	0	1 (1,8 %)	2 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Sensibilité abdominale	0	0	0	4 (5,6 %)	1 (1,6 %)
Hémorragie anale	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Stomatite aphteuse	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Ascite	0	0	1 (1,8 %)	1 (1,4 %)	0
Bruits intestinaux anormaux	0	0	0	4 (5,6 %)	1 (1,6 %)
Constipation	0	1 (2,1 %)	0	3 (4,2 %)	0
Sécheresse de la bouche	1 (1,9 %)	0	0	2 (2,8 %)	0
Dysphagie	0	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	0
Reflux gastro-œsophagien	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Hémorroïdes	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Trouble de la muqueuse orale	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)

Tableau 2 : Manifestations indésirables apparues pendant le traitement, chez ≥ 1 % des patients

Appareil ou système Terme privilégié	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N = 52	0,15 mg/kg N = 47	0,3 mg/kg N = 55	Placebo N = 71	0,15 mg/kg N = 63
Proctalgie	0	0	1 (1,8 %)	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Hémorragie rectale	0	1 (2,1 %)	0	1 (1,4 %)	0
Haut-le-cœur	0	0	1 (1,8 %)	0	1 (1,6 %)
Hypersécrétion de salive	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Malaises au ventre	0	0	0	0	2 (3,2 %)
Stomatite	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Langue saburrale	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration					
Douleur	5 (9,6 %)	3 (6,4 %)	7 (12,7 %)	8 (11,3 %)	3 (4,8 %)
Douleur au point d'injection	0	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	1 (1,6 %)
Asthénie	0	0	5 (9,1 %)	5 (7,0 %)	4 (6,3 %)
Douleur thoracique	0	0	0	3 (4,2 %)	4 (6,3 %)
Frissons	0	0	2 (3,6 %)	1 (1,4 %)	0
Progression d'une maladie concomitante	0	0	1 (1,8 %)	0	2 (3,2 %)
Syndrome de sevrage	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	0	0	0
Fatigue	1 (1,9 %)	5 (10,6 %)	1 (1,8 %)	3 (4,2 %)	0
Sensation de froid	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Œdème généralisé	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Réaction liée à la perfusion	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Irritation au point d'injection	0	0	1 (1,8 %)	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Vésicules au point d'injection	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Inflammation d'une muqueuse	1 (1,9 %)	0	0	0	1 (1,6 %)
Œdème	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Œdème périphérique	1 (1,9 %)	2 (4,3 %)	0	9 (12,7 %)	5 (7,9 %)
Pyrexie	0	0	0	2 (2,8 %)	3 (4,8 %)
Écoulement d'une sécrétion	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Infections et infestations					
Bactériémie	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Bronchite	0	0	0	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
Candidose	0	0	1 (1,8 %)	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Furoncle	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Infection	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Nasopharyngite	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Candidose orale	0	0	0	0	2 (3,2 %)
Pneumonie	0	1 (2,1 %)	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Infection cutanée	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	0	0	0	0	1 (1,6 %)

Tableau 2 : Manifestations indésirables apparues pendant le traitement, chez ≥ 1 % des patients

Appareil ou système Terme privilégié	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N = 52	0,15 mg/kg N = 47	0,3 mg/kg N = 55	Placebo N = 71	0,15 mg/kg N = 63
Infection des voies urinaires	2 (3,8 %)	0	0	3 (4,2 %)	2 (3,2 %)
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration					
Contusion	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	2 (3,6 %)	1 (1,4 %)	0
Excoriation	0	0	1 (1,8 %)	2 (2,8 %)	0
Chute	0	0	1 (1,8 %)	8 (11,3 %)	1 (1,6 %)
Nausée après l'administration	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Lacération de la peau	0	0	1 (1,8 %)	3 (4,2 %)	1 (1,6 %)
Blessure dentaire	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Plaie	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Investigations					
<u>Résultats biochimiques</u>					
Élévation de l'alanine aminotransférase	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Prolongation du temps de saignement	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Diminution de l'albuminémie	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Diminution de la calcémie	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Élévation de la calcémie	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Élévation de la créatininémie	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Diminution de la kaliémie	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Élévation tensionnelle	0	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	0
Diminution de l'hémoglobine	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Élévation du nombre de monocytes	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Diminution du nombre de plaquettes	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Diminution des protéines totales	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Élévation du nombre de leucocytes	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
<u>Constatations physiques</u>					
Bruits respiratoires anormaux	0	0	1 (1,8 %)	3 (4,2 %)	1 (1,6 %)
Souffle cardiaque	1 (1,9 %)	0	0	0	1 (1,6 %)
Bruit de galop	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Bruits cardiaques anormaux	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Diminution de la turgescence de la peau	0	0	0	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
<u>Signes vitaux</u>					
Élévation de la température corporelle	0	0	1 (1,8 %)	3 (4,2 %)	5 (7,9 %)

Tableau 2 : Manifestations indésirables apparues pendant le traitement, chez ≥ 1 % des patients

Appareil ou système Terme privilégié	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N = 52	0,15 mg/kg N = 47	0,3 mg/kg N = 55	Placebo N = 71	0,15 mg/kg N = 63
Fréquence cardiaque irrégulière	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	0	2 (2,8 %)	0
Diminution de la fréquence respiratoire	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Déshydratation	1 (1,9 %)	0	2 (3,6 %)	5 (7,0 %)	2 (3,2 %)
Hyperglycémie	0	0	0	0	2 (3,2 %)
Hypokaliémie	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Hyponatrémie	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs					
Spasmes musculaires	0	2 (4,3 %)	1 (1,8 %)	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
Arthralgie	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	0	0	1 (1,6 %)
Dorsalgie	2 (3,8 %)	2 (4,3 %)	0	0	3 (4,8 %)
Oignon	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Cyphose	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Malaises musculosquelettiques	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Douleur cervicale	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Sensation de lourdeur	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Douleur à l'épaule	0	1 (2,1 %)	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes et polypes)					
Progression d'un néoplasme malin	2 (3,8 %)	1 (2,1 %)	4 (7,3 %)	12 (16,9 %)	7 (11,1 %)
Douleur cancéreuse	0	0	1 (1,8 %)	2 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Troubles du système nerveux					
Étourdissements	0	2 (4,3 %)	5 (9,1 %)	3 (4,2 %)	5 (7,9 %)
Léthargie	0	1 (2,1 %)	2 (3,6 %)	4 (5,6 %)	4 (6,3 %)
Somnolence	1 (1,9 %)	3 (6,4 %)	1 (1,8 %)	4 (5,6 %)	1 (1,6 %)
Tremblements	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	2 (3,6 %)	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
Trouble de l'équilibre	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Convulsion	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Trouble de la coordination	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Diminution du niveau de conscience	0	1 (2,1 %)	0	2 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Baver	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Dysarthrie	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Céphalée	1 (1,9 %)	0	2 (3,6 %)	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
Hypoesthésie	0	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	0
Myoclonie	0	0	1 (1,8 %)	0	1 (1,6 %)
Sommeil de qualité médiocre	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Sédation	1 (1,9 %)	0	0	0	1 (1,6 %)

Tableau 2 : Manifestations indésirables apparues pendant le traitement, chez ≥ 1 % des patients

Appareil ou système Terme privilégié	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N = 52	0,15 mg/kg N = 47	0,3 mg/kg N = 55	Placebo N = 71	0,15 mg/kg N = 63
Trouble de la parole	0	0	1 (1,8 %)	0	1 (1,6 %)
Troubles psychiatriques					
Fébrilité	4 (7,7 %)	5 (10,6 %)	4 (7,3 %)	4 (5,6 %)	2 (3,2 %)
Anxiété	2 (3,8 %)	1 (2,1 %)	5 (9,1 %)	3 (4,2 %)	2 (3,2 %)
État de confusion	2 (3,8 %)	1 (2,1 %)	4 (7,3 %)	2 (2,8 %)	2 (3,2 %)
Agitation	2 (3,8 %)	2 (4,3 %)	1 (1,8 %)	3 (4,2 %)	2 (3,2 %)
Délire	0	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	0
Idée délirante	1 (1,9 %)	1 (2,1 %)	0	0	0
Dépression	0	0	0	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
Désorientation	0	1 (2,1 %)	0	2 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Hallucination	1 (1,9 %)	2 (4,3 %)	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Insomnie	1 (1,9 %)	0	1 (1,8 %)	2 (2,8 %)	2 (3,2 %)
Nervosité	0	2 (4,3 %)	1 (1,8 %)	0	0
Idées suicidaires	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Troubles rénaux et urinaires					
Spasme de la vessie	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Insuffisance rénale	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins					
Œdème génital	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Rhinorrhée	1 (1,9 %)	4 (8,5 %)	2 (3,6 %)	2 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Apnée	0	1 (2,1 %)	1 (1,8 %)	0	0
Maladie pulmonaire obstructive chronique	0	0	1 (1,8 %)	1 (1,4 %)	0
Toux	0	0	0	2 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Dyspnée	1 (1,9 %)	0	2 (3,6 %)	5 (7,0 %)	2 (3,2 %)
Dyspnée exacerbée	0	0	0	2 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Épistaxis	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Hypoventilation	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Hypoxie	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Augmentation des sécrétions bronchiques	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Augmentation des sécrétions des voies respiratoires supérieures	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Congestion nasale	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Trouble de la muqueuse nasale	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Douleur pharyngolaryngée	0	0	1 (1,8 %)	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)

Tableau 2 : Manifestations indésirables apparues pendant le traitement, chez ≥ 1 % des patients

Appareil ou système Terme privilégié	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N = 52	0,15 mg/kg N = 47	0,3 mg/kg N = 55	Placebo N = 71	0,15 mg/kg N = 63
Toux grasse	0	0	0	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
Congestion pulmonaire	1 (1,9 %)	0	0	4 (5,6 %)	1 (1,6 %)
Embolie pulmonaire	0	0	0	1 (1,4 %)	0
Fibrose pulmonaire	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Œdème pulmonaire	0	1 (2,1 %)	0	0	0
Râles	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Arrêt respiratoire	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Congestion des voies respiratoires	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Ronchus	0	1 (2,1 %)	0	2 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Respiration sifflante	0	0	0	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
Bâillements	1 (1,9 %)	0	1 (1,8 %)	0	2 (3,2 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
Hyperhidrose	4 (7,7 %)	4 (8,5 %)	4 (7,3 %)	4 (5,6 %)	3 (4,8 %)
Sueur froide	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Ulcère de décubitus	0	0	1 (1,8 %)	2 (2,8 %)	2 (3,2 %)
Ecchymose	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Érythème	0	0	1 (1,8 %)	1 (1,4 %)	0
Sueurs nocturnes	0	0	0	1 (1,4 %)	0
Onychomadèse	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Horripilation	0	1 (2,1 %)	0	1 (1,4 %)	0
Prurit	0	0	0	1 (1,4 %)	2 (3,2 %)
Psoriasis	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Ulcère cutané	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Jaunissement de la peau	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Circonstances sociales					
Alitement	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Violence physique	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Violence verbale	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Troubles vasculaires					
Rupture d'anévrisme	0	0	0	0	1 (1,6 %)
Bouffée congestive	0	0	1 (1,8 %)	0	0
Hématome	0	0	0	1 (1,4 %)	1 (1,6 %)
Bouffée de chaleur	1 (1,9 %)	0	0	0	1 (1,6 %)
Hypotension	0	0	1 (1,8 %)	4 (5,6 %)	0
Hypotension orthostatique	0	0	1 (1,8 %)	0	0

a. Étude MNTX 301 – durée de 1 jour; une dose seulement.

Tableau 2 : Manifestations indésirables apparues pendant le traitement, chez ≥ 1 % des patients

Appareil ou système Terme privilégié	MNTX-301a			MNTX-302b	
	Placebo N = 52	0,15 mg/kg N = 47	0,3 mg/kg N = 55	Placebo N = 71	0,15 mg/kg N = 63

b. Étude MNTX 302 – durée de 2 semaines; une dose tous les deux jours (7 doses).

Note : Les manifestations indésirables qui sont apparues pendant le suivi du traitement à double insu ou avant l'administration de la première dose durant la prolongation de l'étude ont été associées au traitement à double insu.

Manifestations indésirables graves

Le Tableau 3 montre l'incidence des manifestations indésirables graves qui sont apparues pendant le traitement, dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo, à double insu, de phase III.

Tableau 3 : Incidence des manifestations indésirables graves apparues pendant le traitement, dans le cadre des essais cliniques de phase III^a

Appareil ou système Terme privilégié	Traitement à double insu	
	Placebo (N = 123) N (%)	MNTX (N = 165) N (%)
Troubles cardiaques		
Insuffisance cardiaque congestive	1 (0,8)	1 (0,6)
Ischémie du myocarde	0	1 (0,6)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Progression d'une maladie concomitante	0	3 (1,8)
Syndrome de sevrage	0	1 (0,6)
Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes et polypes)		
Progression d'un néoplasme malin	13 (10,6)	12 (7,3)
Troubles psychiatriques		
Idées suicidaires	0	1 (0,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée exacerbée	0	1 (0,6)
Fibrose pulmonaire	0	1 (0,6)
Arrêt respiratoire	0	1 (0,6)

Circonstances sociales		
Violence physique	0	1 (0,6)
Violence verbale	0	1 (0,6)
Troubles vasculaires		
Rupture d'anévrisme	0	1 (0,6)

a. Études 301 et 302 – études contrôlées par placebo, à double insu, de phase III.

Note : Les manifestations indésirables graves qui ont été signalées durant la période à double insu de l'étude 251 de phase II, non contrôlée par placebo (N = 33) sont les suivantes : 1 cas de neutropénie (3,0 %), 6 cas de progression d'une maladie concomitante (18,2 %), 2 cas de progression de la maladie (6,1 %), 1 cas de surdose intentionnelle (3,0 %), 1 cas de diminution du niveau de conscience (3,0 %), 1 cas de délire (3,0 %) et 1 cas de lymphadénectomie (3,0 %).

Manifestations indésirables rarement observées lors des essais cliniques (< 1 %)

Voir le Tableau 2 (qui énumère toutes les manifestations indésirables survenues chez au moins 1 sujet recevant RELISTOR).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Voir les sections *Troubles du métabolisme et de la nutrition* et *Investigations* du Tableau 2, pour de l'information sur les anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques.

Manifestations indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement

Sur les 286 patients traités par RELISTOR dans le cadre des études cliniques de phase II ou III, 23 (8,0 %) patients ont cessé le traitement à cause d'une manifestation indésirable. Les seules manifestations qui ont mené à l'arrêt du traitement de plus de 1 patient sont la progression d'un néoplasme malin (6 patients), les douleurs abdominales (3 patients) et les vomissements (2 patients).

Décès

Sur les 286 patients atteints d'une maladie avancée et traités par RELISTOR lors des études cliniques de phase II ou III, 138 sont morts pendant l'étude ou la période de suivi. D'après les investigateurs, la cause du décès était la principale maladie sous-jacente ou des complications liées à des maladies concomitantes dans tous les cas sauf un. Une patiente porteuse d'un cancer du sein au stade terminal est devenue très diarrhéique et déshydratée après le traitement par le

médicament à l'étude. De l'avis de l'investigateur, cela a exacerbé son état cardiovasculaire sous-jacent et a fini par entraîner un collapsus cardiovasculaire. L'investigateur a jugé que ce décès était relié au traitement par RELISTOR.

Manifestations indésirables graves durant le traitement sans insu

Les manifestations indésirables graves qui ont été signalées durant le traitement sans insu, lors de prolongations d'étude sans groupe de comparaison, sont énumérées ci-dessous (N; %) :

Manifestations indésirables graves très fréquentes (≥ 10 %)

Néoplasmes bénins, malins ou non précisés – progression d'un néoplasme malin (82; 37,6 %).

Manifestations indésirables graves fréquentes (≥ 1 % et ≤ 10 %)

Troubles cardiaques – insuffisance cardiaque congestive aggravée (4; 1,8 %);

Troubles gastro-intestinaux – douleurs abdominales SAP (3; 1,4 %), nausées (4; 1,8 %); vomissements SAP (4; 1,8 %);

Troubles généraux et réactions au point d'administration – douleur thoracique (4; 1,8 %), progression d'une maladie concomitante (6; 2,8 %), défaillance multiviscérale (3; 1,4 %), douleur exacerbée (4; 1,8 %);

Infections et infestations – pneumonie SAP (4; 1,8 %);

Blessure, empoisonnement et complications de l'administration – chute (4; 1,8 %);

Troubles du métabolisme et de la nutrition – déshydratation (3; 1,4 %);

Troubles du système nerveux – coma (6; 2,8 %);

Troubles psychiatriques – délire (4; 1,8 %);

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux – maladie pulmonaire obstructive chronique exacerbée (5; 2,3 %), pneumonie par aspiration (4; 1,8 %), insuffisance respiratoire (3; 1,4 %).

Manifestations indésirables graves peu fréquentes ($\geq 0,1$ % et < 1 %)

Troubles sanguins et lymphatiques – coagulation intravasculaire disséminée (1; 0,5 %), neutropénie (1; 0,5 %);

Troubles cardiaques – arrêt cardiaque (1; 0,5 %), insuffisance cardiaque congestive (2; 0,9 %), infarctus du myocarde (2; 0,9 %);

Troubles gastro-intestinaux – constipation (2; 0,9 %), diarrhée SAP (1; 0,5 %), dysphagie (1; 0,5 %), hémorragie d'un ulcère gastrique (1; 0,5 %), iléus (2; 0,9 %), obstruction œsophagienne (1; 0,5 %), pancréatite SAP (1; 0,5 %);

Troubles généraux et réactions au point d'administration – asthénie (2; 0,9 %), douleur thoracique aggravée (1; 0,5 %), syndrome de sevrage (1; 0,5 %), douleur irréductible (1; 0,5 %), œdème périphérique (2; 0,9 %);

Infections et infestations – abcès au cou (1; 0,5 %), bronchite virale (1; 0,5 %), cellulite (2; 0,9 %), infection à *Clostridium* SAP (1; 0,5 %), infection SAP (1; 0,5 %), bactériémie à *Klebsiella* (1; 0,5 %), ostéomyélite SAP (1; 0,5 %), sepsis à *Pseudomonas* (1; 0,5 %), infection des voies respiratoires SAP (1; 0,5 %), sepsis SAP (1; 0,5 %), choc septique (1; 0,5 %), infection des voies urinaires SAP (1; 0,5 %);

Blessure, empoisonnement et complications de l'administration – fracture du col du fémur (1; 0,5 %), fracture du fémur (1; 0,5 %), fracture du pelvis SAP (1; 0,5 %), fracture de la hanche (1; 0,5 %), lacération (1; 0,5 %), désunion des sutures d'une plaie (1; 0,5 %);

Investigations – gain de poids (1; 0,5 %);

Troubles du métabolisme et de la nutrition – syndrome de glissement (1; 0,5 %), hyperkaliémie (1; 0,5 %), hypoglycémie SAP (1; 0,5 %), convulsions hypoglycémiques (1; 0,5 %);

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs – arthralgie (1; 0,5 %), dorsalgie (1; 0,5 %), fistule SAP (1; 0,5 %), spasmes musculaires (1; 0,5 %), myalgie (1; 0,5 %), fracture pathologique (1; 0,5 %);

Néoplasmes bénins, malins ou non précisés – douleur cancéreuse (2; 0,9 %);

Troubles du système nerveux – aphasie (1; 0,5 %), accident cérébrovasculaire (2; 0,9 %), paraparésie (1; 0,5 %), crise d'épilepsie partielle simple (1; 0,5 %);

Troubles psychiatriques – agitation (2; 0,9 %), état confusionnel (2; 0,9 %), dépression (1; 0,5 %);

Troubles rénaux et urinaires – hématurie (1; 0,5 %), insuffisance rénale aiguë (2; 0,9 %);

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux – bruits respiratoires atténués (1; 0,5 %), dyspnée (1; 0,5 %), dyspnée exacerbée (1; 0,5 %), hypoxie (1; 0,5 %), infiltration pulmonaire SAP (1; 0,5 %), épanchement pleural (1; 0,5 %), embolie pulmonaire (1; 0,5 %), œdème pulmonaire SAP (1; 0,5 %), arrêt respiratoire (1; 0,5 %), détresse respiratoire (1; 0,5 %);

Troubles vasculaires – collapsus circulatoire (1; 0,5 %), bouffées vasomotrices (1; 0,5 %), hémorragie SAP (2; 0,9 %), hypotension SAP (1; 0,5 %).

Autres essais cliniques

Dans une étude clinique (étude 3356) multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire menée chez des sujets souffrant de douleur chronique non maligne (indication non approuvée), des cas d'hyperhidrose ont été observés et jugés liés au traitement.

Tableau 4 : Nombre (%) de sujets souffrant de douleur chronique non maligne^a ayant signalé une hyperhidrose durant la période à double insu - Population ayant servi à l'évaluation de l'innocuité (Étude 3356)

Appareil ou système Terme privilégié	MOA-728 1 f.p.j N = 150	MOA-728 Tous les 2 jours N = 148	Placebo N = 162	Total N = 460
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Hyperhidrose	9 (6,0)	9 (6,1)	2 (1,2)	20 (4,3)

a. Relistor n'est pas approuvé/indiqué chez les sujets souffrant de douleur chronique non maligne.

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation gastro-intestinale associés au traitement par RELISTOR ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie avancée et souffrant d'une affection pouvant être associée à une diminution localisée ou diffuse de l'intégrité structurelle de la paroi. Il s'agit entre autres d'affections comme le cancer, les tumeurs malignes du tube digestif, les ulcères des voies

digestives et le syndrome d'Ogilvie, ainsi que de médicaments comme le bevacizumab (AVASTIN), reconnus pour accroître le risque de perforation gastro-intestinale. Les perforations touchaient différentes parties du tractus gastro-intestinal (p. ex., l'estomac, le duodénum, le côlon).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La méthylnaltrexone est très peu métabolisée par les isozymes CYP. La méthylnaltrexone n'influence pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par les isozymes CYP du cytochrome P450.

Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par les isozymes du cytochrome P450 (CYP) : La méthylnaltrexone n'influence pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par les isozymes CYP du cytochrome P450. La méthylnaltrexone est très peu métabolisée par les isozymes CYP. Des études *in vitro* sur le métabolisme du médicament permettent de croire que la méthylnaltrexone n'inhibe pas l'activité du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4, et qu'elle est un faible inhibiteur du métabolisme d'un substrat modèle du CYP2D6. Dans le cadre d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse menée chez des hommes en bonne santé, une dose sous-cutanée de 0,3 mg/kg de méthylnaltrexone n'a pas modifié nettement le métabolisme du dextrométhorphan, un substrat du CYP2D6.

Les effets inhibiteurs de la méthylnaltrexone, à des concentrations allant jusqu'à 100 µM, sur les activités catalytiques des enzymes du cytochrome P450 (CYP) ont été déterminés dans des microsomes hépatiques humains. Les données portent à penser que des interactions médicament-médicament métaboliques cliniques entre la méthylnaltrexone et des substrats du CYP2D6 sont possibles après l'administration intraveineuse, mais peu probables après l'administration orale ou sous-cutanée de la méthylnaltrexone à des doses thérapeutiques.

Médicaments excrétés par le rein : La possibilité d'une interaction entre la méthylaltréxone et les médicaments sécrétés activement par le rein, comme la cimétidine et la metformine, n'a pas été étudiée chez l'humain.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été démontrée.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été démontrée.

Interactions médicament-analyse de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été démontrée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

MÉDICAMENT RÉSERVÉ À L'INJECTION SOUS-CUTANÉE.

RELISTOR doit être injecté dans le haut du bras, l'abdomen ou la cuisse. Les patients doivent être assis ou couchés durant l'administration et doivent ensuite faire attention quand ils se lèvent.

Posologie

RELISTOR est injecté par voie sous-cutanée tous les deux jours, au besoin. Si un patient ne répond pas suffisamment à RELISTOR après 4 doses (1 semaine), l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La seringue préremplie est uniquement destinée aux patients ayant besoin de se faire injecter une dose de 8 mg ou de 12 mg de RELISTOR. Si la dose à injecter est différente, le flacon doit être utilisé.

La dose recommandée de RELISTOR est de 8 mg pour les patients pesant de 38 à moins de 62 kg et de 12 mg pour les patients pesant de 62 à 114 kg; elle est injectée par voie sous-cutanée tous les deux jours, au besoin. Voir le tableau suivant pour déterminer le volume d'injection approprié.

Poids du patient		Volume d'injection	Dose totale
(en livres)	(en kilogrammes)		
de 73 à moins de 84	de 33 à moins de 38	0,3 mL	6 mg
de 84 à moins de 136	de 38 à moins de 62	0,4 mL	8 mg
de 136 à 251	de 62 à 114	0,6 mL	12 mg
de 252 à 277	de 115 à 126	0,9 mL	18 mg

Les patients dont le poids ne fait pas partie de ces intervalles doivent recevoir une dose de 0,15 mg/kg. Le volume d'injection se calcule alors de la manière suivante : multiplier le poids du patient en kilogrammes par 0,0075 et arrondir le volume au dixième de millilitre près.

Si le patient ne peut pas être pesé, le clinicien ou l'aidant doit estimer le poids du patient.

Insuffisance rénale

En présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), réduire la dose de RELISTOR de moitié. Pour les patients pesant de 38 à moins de 62 kg, le volume d'injection doit être de 0,2 mL (4 mg) et pour ceux de 62 à 114 kg, il doit être de 0,3 mL (6 mg). Pour les patients en dehors de ces intervalles, la dose doit être de 0,075 mg/kg. Le volume d'injection se calcule alors de la manière suivante :

Multiplier le poids du patient en kilogrammes par 0,00375 et arrondir le volume au dixième de millilitre (0,1 mL) le plus près.

[Voir *Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance rénale.*]

Dose oubliée

Sans objet

Administration

Préparation de l'injection

RELISTOR est une solution aqueuse limpide, stérile, incolore ou jaune pâle. Avant d'administrer un produit parentéral, il faut l'examiner visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur, si la solution et le contenant le permettent. En présence d'une anomalie, le flacon ne doit pas être utilisé.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Expérience clinique

Durant les essais cliniques de RELISTOR administré par voie sous-cutanée, aucun cas de surdosage n'a été signalé. Dans une étude sur des sujets sains (N = 41), une injection sous-cutanée d'une seule dose de 0,50 mg/kg a été bien tolérée. Une hypotension orthostatique a été associée à l'administration d'un bolus intraveineux de 0,64 mg/kg à des sujets sains¹.

Traitement du surdosage

On ne dispose d'aucun renseignement particulier sur le traitement d'une surdose de RELISTOR. En cas de surdosage, employer les mesures de soutien habituelles, telles que surveiller l'état clinique du patient et instaurer un traitement de soutien en fonction de son état clinique. Rechercher les signes et les symptômes d'une hypotension orthostatique et, s'il y a lieu, commencer un traitement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La méthylbuprénorphine est un antagoniste sélectif de la liaison des opioïdes à leurs récepteurs μ . Comme la méthylbuprénorphine est une amine quaternaire, sa capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique est restreinte. Cela lui permet d'agir comme antagoniste des récepteurs

opioïdes μ périphériques dans des tissus comme le tractus gastro-intestinal, sans réduire les effets analgésiques des opioïdes sur le système nerveux central³. Les données des études cliniques 301 et 302 concordent avec l'absence d'antagonisme de la méthylaltréxone sur les effets centraux des opioïdes et, par conséquent, avec ce mode d'action.

Pharmacodynamique

Les opioïdes ralentissent la motilité et le transit gastro-intestinaux. L'antagonisme des récepteurs opioïdes μ gastro-intestinaux par la méthylaltréxone inhibe, en fonction de sa dose, le ralentissement du transit gastro-intestinal par les opioïdes^{2, 3}. Dans une étude clinique sur la régression de la constipation due à la prise de méthadone au long cours, par l'administration intraveineuse de méthylaltréxone à la dose moyenne (\pm ET) de $0,09 \pm 0,10$ mg/kg, la durée du transit oro-cæcal a diminué dans le groupe de la méthylaltréxone (N = 11), passant de $132,3 \pm 36$ minutes à $54,5 \pm 19,3$ minutes après l'administration de la méthylaltréxone, tandis qu'elle est restée essentiellement inchangée dans le groupe du placebo (N = 11), étant de $126,8 \pm 48,3$ minutes au départ et de $125,3 \pm 45,0$ minutes après l'administration du placebo. Ces changements dans la durée du transit étaient accompagnés d'une défécation immédiate chez 10 sujets sur 11 sous méthylaltréxone, comparativement à 0 sujet sous placebo⁴.

Dépendance et tolérance

RELISTOR est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ périphériques qui ne comporte aucun risque connu de dépendance⁵.

Effet sur l'électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, sur l'ECG de 207 sujets sains ayant reçu une seule dose de méthylaltréxone (0,15, 0,30 ou 0,50 mg/kg) par voie sous-cutanée, aucun signe d'un allongement de l'intervalle QT/QTc, de l'intervalle PR ou de l'intervalle QRS n'a été décelé aux doses étudiées. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque a été observée entre 0,25 et 0,75 h après l'administration, dans les groupes recevant 0,30 et 0,50 mg/kg. L'augmentation moyenne maximale était de 6,05 (IC à 90 % : 2,62; 9,48) battements par minute dans le groupe recevant 0,30 mg/kg et de 6,08 (IC

à 90 % : 2,67; 9,49) battements par minute dans le groupe recevant 0,50 mg/kg. Un effet significatif sur la fréquence cardiaque n'a pas été observé dans le groupe recevant 0,15 mg/kg.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la méthylaltréxone ont été déterminées chez des adultes sains des deux sexes et des sujets ayant divers degrés d'insuffisance rénale ou hépatique. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et la surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (SSC) augmentent de manière proportionnelle à la dose entre les doses de 0,15 et 0,5 mg/kg.

Absorption

La méthylaltréxone est absorbée rapidement, la C_{max} étant atteinte environ 0,5 heure après l'administration sous-cutanée. La valeur moyenne (\pm ET) de la C_{max} et celle de la SSC pour les doses de 0,15 à 0,5 mg/kg sont présentées dans le tableau qui suit.

Dose (mg/kg)	N (femmes/hommes)	C_{max} (ng/mL)	SSC (ng•h/mL)
0,15	39 (20/19)	117 \pm 33	180 \pm 37
0,3	60 (25/35)	234 \pm 65	376 \pm 73
0,5	41 (20/21)	392 \pm 148	593 \pm 111

La biodisponibilité absolue d'une dose sous-cutanée de 0,30 mg/kg par rapport à une dose intraveineuse de 0,30 mg/kg est de 82 % (N = 5 hommes).

Distribution

La méthylaltréxone connaît une distribution tissulaire modérée. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{eq}) après l'administration intraveineuse (IV) de 5 doses de 0,45 mg/kg toutes les 6 heures était d'environ 1,1 (\pm 0,2) l/kg (N = 8 hommes). Dans une autre étude, après l'administration IV d'une seule dose de 0,3 mg/kg, la V_{eq} était d'environ 2,0 \pm 0,6 l/kg.

La méthylaltréxone se lie peu aux protéines plasmatiques humaines (11,0 % à 15,3 %) d'après la dialyse à l'équilibre. La concentration de la méthylaltréxone et de ses métabolites est à peu

près deux fois plus élevée dans le plasma que dans le sang entier, ce qui porte à croire que leur diffusion dans les cellules sanguines est faible.

Métabolisme

La méthyl-naltrexone est métabolisée dans une faible mesure chez l'humain (N = 6 hommes). Sa transformation en isomères de méthyl-6-naltrexol et en sulfate de méthyl-naltrexone semble être les principales voies de métabolisation (< 6,0 %). La N-déméthylation de la méthyl-naltrexone en naltrexone n'est pas notable (0,06 % de la dose administrée).

Élimination

La méthyl-naltrexone est éliminée principalement sous forme de molécule inchangée. Environ la moitié de la dose est éliminée dans l'urine et un peu moins dans les fèces (N = 11 hommes). La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 8 heures (N = 19 hommes). La clairance rénale de la méthyl-naltrexone dépasse celle de la créatinine, ce qui traduit une sécrétion rénale active notable. La clairance rénale de la méthyl-naltrexone explique à peu près la moitié de la clairance totale; l'élimination non rénale est donc appréciable.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de RELISTOR n'ont pas été démontrées chez les patients pédiatriques. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* et *TOXICOLOGIE*.)

Personnes âgées

Les études à double insu de phase II et celles de phase III ont regroupé 77 patients de 65 à 74 ans (54 sous RELISTOR, 23 sous placebo) et 100 patients de 75 ans ou plus (61 sous RELISTOR, 39 sous placebo). Il n'y avait pas de différence dans les profils d'efficacité et d'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'ajuster la dose selon l'âge.

Sexe

Il n'y a pas de recommandation basée sur le sexe.

Race

Il n'y a pas de recommandation basée sur la race.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique légère ou modérée sur l'exposition systémique à la méthylaltréxone après l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 0,3 mg/kg a été étudié chez 8 sujets de classe A (insuffisance légère : hommes/femmes = 4/4) et 8 sujets de classe B (insuffisance modérée : hommes/femmes = 5/3) selon la classification de Child-Pugh, comparativement à des sujets sains (fonction normale : hommes/femmes = 5/3). D'après les résultats, l'insuffisance hépatique n'exerçait pas un effet pertinent sur la SSC ou la C_{\max} de méthylaltréxone. L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique de la méthylaltréxone n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour une insuffisance rénale légère ou modérée. En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), il est recommandé de réduire la dose (voir *Posologie et administration, Insuffisance rénale*). Dans une étude sur l'administration d'une seule dose de 0,30 mg/kg de méthylaltréxone à des sujets ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou grave (8 sujets masculins dans chaque cas), l'insuffisance rénale a produit un effet marqué sur l'excrétion rénale de méthylaltréxone. En présence d'une insuffisance rénale grave, la clairance rénale de la méthylaltréxone était 8 à 9 fois moins élevée, mais l'exposition totale (SSC) à la méthylaltréxone était seulement 2 fois plus élevée. La C_{\max} n'était pas nettement changée. Aucune étude n'a été menée chez des patients qui présentaient une insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse.

Effet du poids corporel sur l'exposition à la méthylaltréxone

Une analyse intégrée des données pharmacocinétiques de 137 sujets sains qui avaient reçu la méthylaltréxone par voie sous-cutanée a indiqué que l'exposition à la méthylaltréxone par unité de prise (mg/kg) augmentait de pair avec le poids corporel. Cette analyse a aussi démontré qu'on pouvait obtenir une exposition à la méthylaltréxone équivalente à celle de la dose de

0,15 mg/kg en utilisant un schéma posologique basé sur des intervalles pondéraux, soit une dose de 8 mg pour un poids corporel de 38 à moins de 62 kg et une dose de 12 mg pour un poids corporel de 62 à 114 kg. [Voir *Posologie et administration*.]

Innocuité chez les patients susceptibles de présenter un dysfonctionnement de la barrière hématoencéphalique

La nature et l'incidence des manifestations indésirables signalées pour les 38 patients ayant des métastases documentées dans le système nerveux central au départ, qui représentaient 13,3 % des sujets ayant une maladie avancée, étaient similaires à celles de l'ensemble des sujets des essais cliniques. On peut donc penser que l'innocuité et la tolérabilité de la méthylaltréxone chez les patients susceptibles de présenter un dysfonctionnement de la barrière hématoencéphalique en raison d'une métastase du SNC ne sont pas manifestement différentes de celles qui ont été observées pour l'ensemble des patients atteints d'une maladie avancée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

RELISTOR doit être conservé entre 20 et 25 °C, des variations dans l'intervalle de 15 à 30 °C étant permises. **Le conserver à l'abri de la lumière** et du gel.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Si la solution et le contenant le permettent, il faut examiner visuellement RELISTOR avant l'administration pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur. En présence d'une anomalie, le flacon ne doit pas être utilisé.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RELISTOR est offert en flacons à usage unique, dosés à 20 mg/mL de solution pour injection, et en seringues préremplies. [Voir *Posologie*.]

RELISTOR, antagoniste des récepteurs opioïdes μ périphériques, est une solution aqueuse limpide, stérile, incolore ou jaune pâle de bromure de méthylaltréxone.

Flacons

Chaque flacon contient 12 mg de bromure de méthylaltréxone dans 0,6 mL d'eau stérile pour injection. Les ingrédients non médicamenteux comprennent 3,9 mg de chlorure de sodium, 0,24 mg de calcium édétate de sodium et 0,18 mg de chlorhydrate de glycine dans de l'eau stérile pour injection. La solution RELISTOR est isotonique et, durant la fabrication, le pH est ajusté à environ 3,4 avec de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

La solution pour injection RELISTOR à, 12 mg/0,6 mL (20 mg/mL), est offerte dans un flacon, à usage unique, en verre transparent, de type 1. Le flacon est muni d'un bouchon en caoutchouc butyle gris recouvert d'une pellicule d'aluminium avec une ouverture par soulèvement. Deux présentations sont disponibles :

- i) flacon seul
- ii) flacon avec seringue munie d'une aiguille rétractable

Seringues préremplies

La seringue préremplie à 8 mg/0,4 mL contient 8 mg de bromure de méthylaltréxone dans 0,4 mL d'eau. Les ingrédients non médicamenteux comprennent 2,6 mg de chlorure de sodium, USP, 0,16 mg de calcium édétate de sodium, USP, et 0,12 mg de chlorhydrate de glycine.

La seringue préremplie à 12 mg/0,6 mL contient 12 mg de bromure de méthylaltréxone dans 0,6 mL d'eau. Les ingrédients non médicamenteux comprennent 3,9 mg de chlorure de sodium, USP, 0,24 mg de calcium édétate de sodium, USP, et 0,18 mg de chlorhydrate de glycine.

Durant la fabrication, de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium sont utilisés pour ajuster le pH.

Les solutions pour injection RELISTOR à 12 mg/0,6 mL (20 mg/mL) et à 8 mg/0,4 mL (20 mg/mL) sont offertes dans des seringues de 1 mL préremplies munies d'un dispositif de sécurité.

Format	Contenu
<u>Flacons</u>	
Boîte de 1 flacon	Un flacon stérile à usage unique (20 mg/mL)
Boîte de 2 barquettes Boîte de 7 barquettes	Chaque barquette (trousse) contient : un flacon stérile à usage unique (20 mg/mL), une seringue de 1 cc (mL) munie d'une aiguille rétractable de ½ pouce (1,25 cm) de calibre 27, deux tampons d'alcool.
<u>Seringues préremplies</u> Boîte de 7 seringues	La seringue préremplie comprend : un cylindre de seringue de 1 mL en verre de borosilicate de type 1; une aiguille fixe de ½ pouce (1,25 cm), de calibre 29, en acier inoxydable; un bouchon en caoutchouc bromobutyle et silicone, avec pellicule Flurotec à l'extrémité qui est en contact avec le produit; un capuchon de sécurité en élastomère thermoplastique avec couvercle en plastique rigide. La seringue est fournie avec un piston et un manchon de sécurité pour l'aiguille. La seringue préremplie de RELISTOR est conditionnée dans un emballage-coque opaque, qui protège le produit de la lumière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

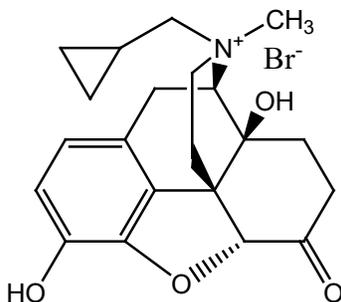
Dénomination commune : Bromure de méthylnaltrexone

Nom chimique : Méthobromure de (R)-N-(cyclopropylméthyl) noroxymorphone

Formule et masse moléculaires : $C_{21}H_{26}NO_4Br$ / 436,36

Formule développée :

Figure 1 : Formule développée du bromure de méthylnaltrexone



Propriétés physicochimiques : Le bromure de méthylnaltrexone est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau et a un pKa de 8,4. Il n'est pas hygroscopique.

ESSAIS CLINIQUES

Études d'efficacité et d'innocuité

Données démographiques et plan des essais

Tableau 5 : Données démographiques et plan des essais

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets au début/à la fin	Âge moyen (intervalle)	Sexe M/F
301	1 ^{er} jour : étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire	Double insu : 1 dose de MNTX 0,15 mg/kg 0,30 mg/kg Placebo Injection sous-cutanée 1 jour	47/47 55/53 52/52	66 ans (21-100)	84/70
	Du 2 ^e au dernier jour : étude ouverte, sans groupe témoin	Sans insu : 0,15 mg/kg de MNTX avec ajustement de la dose à 0,075 ou 0,30 mg/kg au besoin Injection sous-cutanée, <i>p.r.n.</i> 4 semaines	147 ^a / 72		
301EXT	Étude ouverte, sans groupe témoin	MNTX à raison de 0,075, 0,15 ou 0,30 mg/kg, <i>p.r.n.</i> Injection sous-cutanée 3 mois	27 ^b /9	65 ans (43-91)	12/9
302	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire	0,15 mg/kg de MNTX (1 ^{re} semaine) 0,15 ou 0,30 mg/kg (2 ^e semaine)	63/53	70 ans (34-98)	58/76
		Placebo sous-cutané, tous les 2 jours Injection sous-cutanée 2 semaines	71/54		
302EXT	Étude ouverte, sans groupe témoin	0,15 mg/kg de MNTX avec ajustement de la dose à 0,075 ou 0,30 mg/kg au besoin	89 ^c /32	70 ans (34-98)	32/50

Tableau 5 : Données démographiques et plan des essais

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets au début/à la fin	Âge moyen (intervalle)	Sexe M/F
		Injection sous-cutanée, <i>p.r.n.</i> 3 mois			

- a. Onze (11) patients qui ont commencé la période sans insu n'ont jamais reçu le médicament à l'étude.
- b. Six (6) patients qui ont été recrutés pour la prolongation n'ont jamais reçu le médicament à l'étude.
- c. Sept (7) patients qui ont été recrutés pour la prolongation n'ont jamais reçu le médicament à l'étude.

Abréviation – *p.r.n.* : au besoin

L'efficacité et l'innocuité de RELISTOR (bromure de méthylnaltrexone) dans le traitement de la constipation due aux opioïdes chez les patients en soins palliatifs ont été démontrées lors de deux études contrôlées par placebo, à double insu et à répartition aléatoire. L'âge médian des sujets était de 68 ans (extrêmes : 21-100); 51 % étaient des femmes. Les sujets des deux études étaient atteints d'une maladie à un stade avancé; le principal diagnostic était, dans la majorité des cas, un cancer incurable, mais il pouvait aussi être une MPOC ou un emphysème au stade terminal, une maladie cardiovasculaire ou l'insuffisance cardiaque, la maladie d'Alzheimer ou une démence, le VIH/sida ou une autre maladie avancée (voir le Tableau 7 ci-dessous). Au moment de la sélection, les patients recevaient un traitement opioïde palliatif (équivalent à une dose initiale quotidienne médiane de 172 mg de morphine par voie orale) et souffraient de constipation due aux opioïdes (c'est-à-dire moins de 3 selles depuis une semaine ou aucune selle depuis > 2 jours). Les patients étaient traités par une dose stable d'opioïde depuis au moins 3 jours au moment de la randomisation (sans tenir compte de la médication analgésique de secours, administrée au besoin) et ont reçu leur opioïde durant l'étude tant que l'état clinique le justifiait. Les patients suivaient leur traitement laxatif habituel depuis au moins 3 jours au début de l'étude et ont poursuivi ce traitement tout le long de l'étude. Il n'était pas permis d'administrer un traitement de secours dans les 4 heures précédant et les 4 heures suivant l'injection du médicament de l'étude.

Les patients étaient exclus des études de phase III selon les critères suivants :

- processus pathologique évoquant une occlusion intestinale mécanique (p. ex. tumeur, adhérence);
- possibilité que la cause du dysfonctionnement intestinal ne soit pas un opioïde (un médicament qui pourrait nuire à la motilité gastro-intestinale, intestin ischémié, adhérences postopératoires, protrusion d'anses intestinales par des hernies, rectocèle, invagination, tumeur, etc.);
- diverticulose évolutive importante sur le plan clinique;
- signe de fécalome;
- port présent ou passé d'un cathéter péritonéal pour une dialyse ou une chimiothérapie intrapéritonéale;
- stomie fécale;
- abdomen aigu.

Étude 301

L'étude 301 a comparé l'injection sous-cutanée à double insu d'une seule dose de 0,15 mg/kg ou de 0,3 mg/kg de RELISTOR à un placebo. Cette injection à double insu était suivie d'une période de traitement de 4 semaines sans insu, durant laquelle RELISTOR pouvait être administré au besoin, mais pas plus qu'une fois par période de 24 heures. Au cours des deux périodes de l'étude, les patients ont continué à recevoir leur traitement laxatif habituel. En tout, 154 patients (47 sous RELISTOR à 0,15 mg/kg, 55 sous RELISTOR à 0,3 mg/kg, 52 sous placebo) ont été recrutés et traités pendant la période à double insu. Le critère d'évaluation primaire était la proportion de patients ayant une défécation sans traitement de secours dans les 4 heures suivant l'injection à double insu du médicament de l'étude.

Étude 302

L'étude 302 a comparé l'injection sous-cutanée à double insu de RELISTOR et d'un placebo tous les 2 jours pendant 2 semaines. Les patients recevaient un opioïde depuis au moins 2 semaines avant de recevoir le médicament de l'étude. Durant la première semaine (jours 1, 3, 5 et 7), les patients ont reçu soit 0,15 mg/kg de RELISTOR, soit un placebo. Durant la seconde

semaine, la dose du patient pouvait être portée à 0,30 mg/kg si le patient avait déféqué 2 fois ou moins pendant les 8 premiers jours sans traitement de secours. La dose du patient pouvait être réduite n'importe quand, selon la tolérabilité. Les données de 133 patients (62 sous RELISTOR, 71 sous placebo) ont été analysées. Il y avait 2 critères d'évaluation primaires : la proportion de patients ayant une défécation sans traitement de secours dans les 4 heures suivant la première dose du médicament de l'étude et la proportion de patients ayant une défécation sans traitement de secours dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses (1 semaine).

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des patients évaluable (études 302, 302EXT, 301, 301EXT et 251)

Caractéristique (statistique)	MNTX 302		MNTX 302EXT	MNTX 301			MNTX 301EXT	MNTX 251	Tous les sujets sous MNTX (N = 285)
	Placebo (N = 71)	MNTX (N = 62)	MNTX (N = 82)	Placebo (N = 52)	MNTX 0,15 mg/kg (N = 47)	MNTX 0,30 mg/kg (N = 55)	MNTX (N = 21)	MNTX (N = 33)	
Âge (ans)									
Moyenne (ET)	67 (15,4)	69 (14,2)	68 (15,4)	65 (16,2)	66 (15,5)	65 (13,4)	66 (12,9)	61 (19,0)	66 (15,5)
Médiane	70	71	70	63	67	68	65	N. C.	68
Min.-max.	39-98	34-93	34-98	21-100	26-96	34-89	43-91	20-87	20-100
Sexe, N (%)									
Masculin	31 (43,7)	27 (43,5)	32 (39,0)	28 (53,8)	25 (53,2)	31 (56,4)	12 (57,1)	15 (45,5)	141 (49,5)
Féminin	40 (56,3)	35 (56,5)	50 (61,0)	24 (46,2)	22 (46,8)	24 (43,6)	9 (42,9)	18 (54,5)	144 (50,5)
Race, N (%)									
Blanche	65 (91,5)	60 (96,8)	78 (95,1)	43 (82,7)	38 (80,9)	46 (83,6)	18 (85,7)	26 (78,8)	248 (87,0)
Noire	5 (7,0)	1 (1,6)	4 (4,9)	3 (5,8)	5 (10,6)	4 (7,3)	1 (4,8)	5 (15,2)	21 (7,4)
Latino-américaine	S. O.	S. O.	S. O.	5 (9,6)	3 (6,4)	4 (7,3)	1 (4,8)	1 (3,0)	12 (4,2)
Asiatique	0	1 (1,6)	0	1 (1,9)	1 (2,1)	0	1 (4,8)	1 (3,0)	3 (1,1)
Autre	1 (1,4)	0	0	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (0,4)
Poids (kg)									
N	71	62	82	51	47	55	21	29	280
Moyenne (ET)	71 (23,9)	69 (17,6)	69 (23,4)	67 (19,1)	70 (21,1)	66 (16,0)	64 (15,8)	64 (16,1)	68 (19,5)
Médiane	68	69	69	68	70	64	60	N. C.	67
Min.-max.	34-189 ^f	39-123	34-191 ^f	29-133	31-135	31-110	35-104	31,8-112,7	29-189 ^f

a. Ce sont les caractéristiques de tous les patients de la période à double insu.

b. Le rapport d'étude clinique montre les caractéristiques démographiques et cliniques initiales de 63 patients; le patient 302-0003-0001 a été exclu des analyses d'efficacité.

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des patients évaluable (études 302, 302EXT, 301, 301EXT et 251)

Caractéristique (statistique)	MNTX 302		MNTX 302EXT	-----MNTX 301-----			MNTX 301EXT	MNTX 251	Tous les sujets sous MNTX (N = 285)
	Placebo (N = 71)	MNTX (N = 62)	MNTX (N = 82)	Placebo (N = 52)	MNTX 0,15 mg/kg (N = 47)	MNTX 0,30 mg/kg (N = 55)	MNTX (N = 21)	MNTX (N = 33)	

- c. Ces 82 patients sont une partie des patients de l'étude MNTX 302.
- d. Ces 21 patients sont une partie des patients de l'étude MNTX 301. Le rapport d'étude clinique montre les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des 27 patients qui ont accepté de participer à l'étude de prolongation; 6 d'entre eux n'ont pas été traités.
- e. Tous les patients qui ont reçu au moins 1 dose de MNTX dans une étude à double insu ou sans insu; le point de départ pour ce groupe est le début d'une étude à double insu.
- f. Le patient 302-0038-0004 pesait 189 kg au début de l'étude MNTX 302 et 191 kg au début de l'étude MNTX 302EXT. Le point de départ pour « tous les sujets sous MNTX » est le début d'une étude à double insu.

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques initiales des patients évaluable (études 302, 302EXT, 301, 301EXT et 251)

Caractéristique (statistique)	MNTX 302		MNTX 302EXT	-----MNTX 301a-----			MNTX 301EXT	MNTX 251	Tous les sujets sous MNTXe (N = 285)
	Placebo (N = 71)	MNTX (N = 62b)	MNTX (N = 82c)	Placebo (N = 52)	MNTX 0,15 mg/kg (N = 47)	MNTX 0,30 mg/kg (N = 55)	MNTX (N = 21d)	MNTX (N = 33)	
Principal diagnostic, N (%)									
N	71	62	82	51	47	55	21	33	252
Cancer	41 (57,7)	37 (59,7)	45 (54,9)	43 (82,7)	37 (78,7)	45 (81,8)	15 (71,4)	28 (84,8)	178 (70,6)
Maladie cardio-vasculaire	7 (9,9)	8 (12,9)	8 (9,8)	2 (3,8)	4 (8,5)	2 (3,6)	2 (9,5)	0	20 (7,9)
MPOC / emphysème	5 (7,0)	9 (14,5)	9 (11,0)	5 (9,6)	1 (2,1)	4 (7,3)	2 (9,5)	0	22 (8,7)
Démence, y compris maladie d'Alzheimer	4 (5,6)	4 (6,5)	7 (8,5)	0	0	0	0	0	8 (3,2)
VIH/sida	0	0	0	0	1 (2,1)	0	0	2 (6,1)	1 (0,4)

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques initiales des patients évaluable (études 302, 302EXT, 301, 301EXT et 251)

Caractéristique (statistique)	MNTX 302		MNTX 302EXT	-----MNTX 301a-----			MNTX 301EXT	MNTX 251	Tous les sujets sous MNTXc (N = 285)
	Placebo (N = 71)	MNTX (N = 62b)	MNTX (N = 82c)	Placebo (N = 52)	MNTX 0,15 mg/kg (N = 47)	MNTX 0,30 mg/kg (N = 55)	MNTX (N = 21d)	MNTX (N = 33)	
Autre	14 (19,7)	4 (6,5)	13 (15,9)	2 (3,8)	4 (8,5)	4 (7,3)	2 (9,5)	3 (9,1)	23 (9,1)
Indice de performance OMS^f, N (%)									
0	0	0	0	0	1 (2,1)	0	1 (4,8)	0	1 (0,4)
1	6 (8,5)	3 (4,8)	4 (4,9)	2 (3,8)	2 (4,3)	1 (1,8)	0	3 (9,1)	12 (4,2)
2	16 (22,5)	14 (22,6)	18 (22,0)	17 (32,7)	13 (27,7)	15 (27,3)	10 (47,6)	9 (27,3)	78 (27,4)
3	36 (50,7)	28 (45,2)	38 (46,3)	21 (40,4)	19 (40,4)	30 (54,5)	6 (28,6)	13 (39,4)	127 (44,6)
4	13 (18,3)	17 (27,4)	22 (26,8)	12 (23,1)	12 (25,5)	9 (16,4)	4 (19,0)	8 (24,2)	67 (23,5)
Nombre de classes de laxatifs pris									
Moyenne (ET)	2,4 (1,12)	2,0 (1,03)	2,7 (1,19)	1,8 (0,96)	1,7 (0,92)	1,7 (1,15)		1,4 (0,83)	1,8 (1,00)
Médiane	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	N. C. ^g	2,0	2,0
Min.-max.	1-5	0-4	1-6	0-4	0-4	0-5		0-3	0-5
Nombre de médicaments laxatifs pris (selon la dénomination commune)									
Moyenne (ET)	2,7 (1,32)	2,5 (1,39)	3,4 (1,70)	2,1 (1,25)	1,9 (1,12)	2,0 (1,52)		1,7 (1,11)	2,1 (1,29)
Médiane	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,0	N. C. ^g	2,0	2,0
Min.-max.	1-6	0-5	1-8	0-6	0-5	0-7		0-5	0-7
Dose d'opioïde (mg/jour) (en équivalent de morphine orale)									
Moyenne (ET)	338,8 (1213,06)	418,9 (793,63)	540,9 (1155,80)	617,3 (1559,86)	3289,8 (17855,3)	1220,4 (4585,74)	313,7 (365,69)	289,9 (308,0)	1283,6 (7726,09)
Médiane	100,0	144,0	146,8	150,0	207,0	188,0	240,0	180,0	180,0
Min.-max.	10-10160	9-4160	9-6480	8-9720	10-122560	12-33120	23-1680	9-1207	8-122560
Détresse causée par la constipation									
Aucune	8 (11,3)	7 (11,1)	15 (18,3)	4 (8,2)	4 (8,7)	4 (7,4)	3 (12,0)	N. D.	N. D.

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques initiales des patients évaluable (études 302, 302EXT, 301, 301EXT et 251)

Caractéristique (statistique)	MNTX 302		MNTX 302EXT	-----MNTX 301a-----			MNTX 301EXT	MNTX 251	Tous les sujets sous MNTXc (N = 285)
	Placebo (N = 71)	MNTX (N = 62b)	MNTX (N = 82c)	Placebo (N = 52)	MNTX 0,15 mg/kg (N = 47)	MNTX 0,30 mg/kg (N = 55)	MNTX (N = 21d)	MNTX (N = 33)	
Un peu	6 (8,5)	6 (9,5)	7 (8,5)	9 (18,4)	7 (15,2)	5 (9,2)	4 (14,0)	N. D.	N. D.
Assez	11 (15,5)	9 (14,3)	18 (22,0)	10 (20,4)	9 (19,6)	13 (24,1)	6 (24,0)	N. D.	N. D.
Pas mal	18 (25,4)	16 (25,4)	19 (23,2)	18 (36,7)	14 (30,4)	21 (38,9)	8 (32,0)	N. D.	N. D.
Beaucoup	27 (38,0)	22 (34,9)	21 (25,6)	8 (16,3)	12 (26,1)	11 (20,8)	4 (16,0)	N. D.	N. D.
Inconnue	1 (1,4)	3 (4,8)	2 (2,4)	3 (5,8)	1 (2,1)	1 (1,8)	2 (7,4)	N. D.	N. D.

- Ce sont les caractéristiques de tous les patients de la période à double insu.
- Le rapport d'étude clinique montre les caractéristiques démographiques et cliniques initiales de 63 patients; le patient 302-0003-0001 a été exclu des analyses d'efficacité.
- Ces 82 patients sont une partie des patients de l'étude MNTX 302.
- Ces 21 patients sont une partie des patients de l'étude MNTX 301. Le rapport d'étude clinique montre les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des 27 patients qui ont accepté de participer à l'étude de prolongation; 6 d'entre eux n'ont pas été traités.
- Tous les patients qui ont reçu au moins 1 dose de MNTX dans une étude à double insu ou sans insu; le point de départ pour ce groupe est le début d'une étude à double insu.
- Indice de performance OMS : 0 = Capable d'effectuer les activités habituelles sans restriction; 1 = Peu capable de faire des activités vigoureuses, mais ambulatoire et capable de travailler; 2 = Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, mais incapable de faire le moindre travail; sur pied plus de 50 % des heures d'éveil; 3 = Capable de soins personnels limités; obligé d'être alité ou assis plus de 50 % des heures d'éveil; 4 = Complètement invalide; ne peut pas prendre soin de soi; toujours alité ou assis.
- Non calculé séparément pour l'étude MNTX 301EXT parce que les résultats obtenus sans insu dans le cadre des études MNTX 301 et MNTX 301EXT ont été regroupés.

Résultats des études

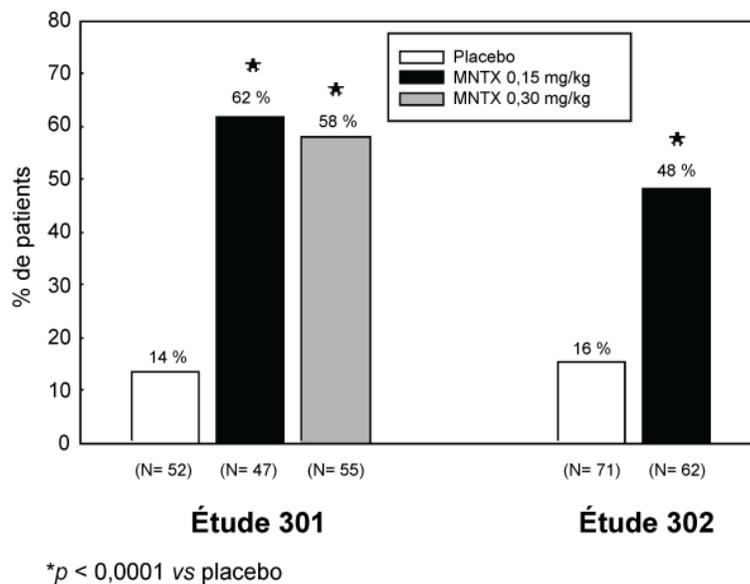
Étude 301

L'administration sous-cutanée de RELISTOR a donné lieu à une proportion plus élevée de patients ayant une défécation sans traitement de secours dans les 4 heures suivant l'injection à double insu (62 % pour 0,15 mg/kg et 58 % pour 0,3 mg/kg) que l'administration du placebo (14 %); $p < 0,0001$ pour chaque dose par rapport au placebo (voir la Figure 2).

Étude 302

L'administration sous-cutanée de RELISTOR a donné lieu à une proportion plus élevée de patients (48 %) ayant une défécation sans traitement de secours dans les 4 heures suivant la première dose de 0,15 mg/kg que l'administration du placebo (16 %); $p < 0,0001$ (voir la Figure 2). De plus, 32 (52 %) patients traités par RELISTOR et 6 (9 %) patients traités par placebo ont eu une défécation sans traitement de secours dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses ($p < 0,0001$).

Figure 2 : Réponse de défécation moins de 4 heures après la première dose

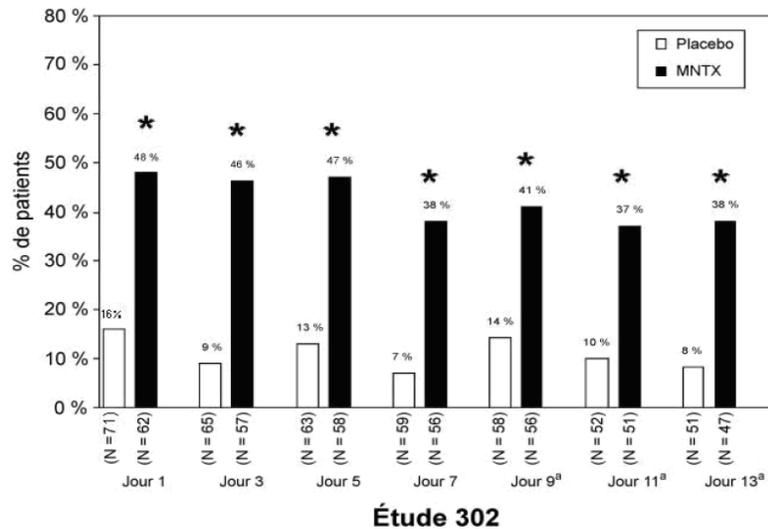


Lors des deux études, rien ne permettait de croire en des différences d'innocuité ou d'efficacité basées sur l'âge ou le sexe. Une analyse pertinente des données selon la race n'a pas pu être effectuée, car les sujets étaient principalement de race blanche (88 %).

Durabilité de la réponse

L'étude 302 a démontré la durabilité de la réponse, le taux de réponse de défécation étant uniforme de la 1^{re} à la 7^e dose au cours de la période à double insu de 2 semaines (Figure 3).

Figure 3 : Réponse de défécation moins de 4 heures après chaque dose de l'étude 302



* $p < 0,005$ vs Placebo

a Des ajustements posologiques ont été permis basé sur l'efficacité et la tolérance

L'investigateur pouvait augmenter la dose des patients qui, au bout de 8 jours, avaient eu moins de 3 défécations sans traitement de secours. C'est ainsi que la dose de 21 patients sous placebo et de 20 patients sous RELISTOR a été augmentée à l'insu. Après cet ajustement posologique, une hausse modeste du taux de réponse de défécation par dose a été constatée chez les patients sous RELISTOR (24,5 % vs 15,3 % avant l'augmentation, $p = 0,25$, test exact de Fisher), alors que le taux de réponse par dose n'a pas changé chez les patients sous placebo (7,4 % vs 8,2 %, $p = 1,00$, test exact de Fisher).

Études 301 (période sans insu), 301EXT et 302EXT

L'innocuité de RELISTOR a aussi été démontrée lors du traitement sans insu à partir du 2^e jour de l'étude 301 de 4 semaines et lors de deux prolongations d'étude sans insu (301EXT et 302EXT) durant lesquelles RELISTOR a été administré au besoin [nombre médian de 6 doses (1-94 doses), intervalle médian de 3,2 jours (1-39 jours) entre les doses et durée médiane du traitement de 2,9 semaines (0,1-55,1 semaines)] pendant un maximum de 4 mois. En général, l'innocuité et la tolérabilité de RELISTOR durant les périodes sans insu étaient comparables à celles qui avaient été observées durant les périodes à double insu en ce qui concerne la nature et l'incidence des manifestations indésirables rapportées. Durant le traitement sans insu, les patients poursuivaient leur traitement laxatif habituel. En tout, 136, 21 et 82 patients ont reçu respectivement au moins 1 dose de méthylnaltrexone sans insu dans le cadre des études 301 (période sans insu), 301EXT et 302EXT. Soixante et onze (52 %), 8 (38 %) et 31 (38 %) patients traités dans le cadre des études 301 (période sans insu), 301 EXT et 302 EXT ont participé à leur étude respective jusqu'à la fin. Le Tableau 8 ci-dessous présente les taux de réponse de défécation observés pendant l'étude 302EXT. Les taux de réponse constatés durant la période d'administration de méthylnaltrexone sans insu de l'étude 302EXT étaient similaires aux taux de réponse observés chez les patients traités par la méthylnaltrexone durant la période à double insu de l'étude 302EXT; c'était le cas des patients ayant reçu le placebo ou la méthylnaltrexone pendant la période initiale à double insu. Les taux de réponse de défécation qui avaient été observés durant le traitement à double insu par RELISTOR ont persisté au cours des 3 à 4 mois de traitement sans insu chez les patients qui ont poursuivi l'étude.

Tableau 8 : Réponse de défécation sans traitement de secours et nombre de doses par mois

Visite	Patients sous placebo durant la période à double insu (N = 40)			Patients sous méthylalantrexone durant la période à double insu (N = 42)		
	Patients traités (N)	Nombre total de doses	Taux de réponse ^a (%)	Patients traités (N)	Nombre total de doses	Taux de réponse (%)
Période à double insu	40	277	10,8	42	287	45,3
1 ^{er} mois de la période sans insu	40	294	48,3	42	330	45,5
2 ^e mois de la période sans insu	23	147	47,6	25	156	57,7
3 ^e mois de la période sans insu	13	94	52,1	12	96	57,3

a. Le taux de réponse est égal au nombre de doses ayant déclenché une défécation dans les 4 heures divisé par le nombre total de doses.

Traitement par opioïde et scores de douleur

Il n'y avait pas de relation entre la dose initiale d'opioïde et la réponse de défécation chez les sujets de ces études sous RELISTOR. Par ailleurs, la dose quotidienne médiane d'opioïde n'a pas varié nettement dans le temps chez les patients traités par RELISTOR ou par placebo. Il n'y a pas eu de variation cliniquement pertinente des scores de douleur par rapport au départ dans les deux groupes de patients.

Sevrage des opioïdes pendant les études cliniques

L'échelle de sevrage d'Himmelsbach modifiée a été remplie aux moments suivants durant les études contrôlées par placebo : avant l'administration ainsi que 4 et 24 heures après la dose pendant l'étude 301, avant l'administration et 4 heures après chaque dose les jours 1 et 7 et à la fin de la période à double insu (jour 14) pendant l'étude 302.

Le Tableau 9 présente les statistiques sommaires pour le score total initial de l'échelle de sevrage d'Himmelsbach modifiée et pour la pire évaluation obtenue après le début de l'étude, le jour 1. Une augmentation du score total correspond à une aggravation des symptômes. Le changement moyen du score total par rapport au départ était identique dans les deux groupes de traitement, au moment de la pire évaluation du jour 1 (-0,1).

Tableau 9 : Changement du score total de l'échelle de sevrage d'Himmelsbach modifiée par rapport au départ (population analysée : patients des études contrôlées par placebo^a)

	Traitement à double insu					
	Placebo (N = 123)			MNTX (N = 165)		
	Au départ	Jour 1	Changement	Au départ	Jour 1	Changement
N	115	115	115	155	155	155
Moyenne	8,0	7,9	-0,1	8,1	8,0	-0,1
Écart type	1,62	1,49	1,15	1,44	1,44	1,39
Médiane	7,0	7,0	0,0	8,0	7,0	0,0
Minimum	7,0	7,0	-5,0	7,0	7,0	-7,0
Maximum	15,0	14,0	4,0	14,0	14,0	4,0

a. Ce tableau tient compte des études 301 et 302.

Note : La valeur initiale (au départ) est le dernier résultat obtenu avant l'administration du médicament à l'étude. La valeur du jour 1 est le dernier résultat obtenu aux évaluations effectuées au cours des 24 heures suivant la première dose ou le pire résultat si plusieurs résultats ont été obtenus au cours de cette période. Le changement est la valeur du jour 1 moins la valeur initiale.

Le Tableau 10 résume les manifestations indésirables constatées au cours des 24 heures suivant la première dose du médicament à l'étude, selon les items de l'échelle d'Himmelsbach modifiée. Certains investigateurs ont signalé toute hausse du score d'un item de l'échelle d'Himmelsbach en tant que manifestation indésirable; ce tableau reflète les manifestations indésirables signalées spontanément et les manifestations indésirables sollicitées.

Tableau 10 : Manifestations indésirables apparues pendant le traitement, au cours des 24 heures suivant la première dose du médicament à l'étude, en relation avec les items de l'échelle d'Himmelsbach (population analysée : patients des études contrôlées par placebo)^a

Terme privilégié	Placebo (N = 123) N (%)	MNTX (N = 165) N (%)
Patients ayant au moins une manifestation	8 (6,5)	21 (12,7)
Patients ayant au moins deux manifestations	2 (1,6)	8 (4,8)
Patients ayant au moins trois manifestations	0 (0,0)	1 (1,2)
Hyperhidrose	4 (3,3)	8 (4,8)
Fébrilité	4 (3,3)	8 (4,8)
Rhinorrhée	1 (0,8)	7 (4,2)
Tremblements	0 (0,0)	3 (1,8)
Larmoiement accru	0 (0,0)	2 (1,2)
Bâillements	1 (0,8)	2 (1,2)
Horripilation	0 (0,0)	1 (0,6)

a. Ce tableau tient compte des études 301 et 302.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Études pharmacodynamiques primaires

Études in vitro

Le pouvoir inhibiteur ou stimulant de la méthylnaltrexone (MNTX) et sa liaison spécifique à certains récepteurs importants sur le plan physiologique ont été évalués au moyen d'expériences menées avec un radioligand. La MNTX s'est liée à des récepteurs opioïdes μ humains isolés avec une constante d'inhibition (K_i) de 28 nM. La MNTX s'est liée avec 8 fois moins de puissance aux récepteurs kappa et n'a pas interagi avec les récepteurs delta, ce qui évoque une sélectivité pour les récepteurs μ . La MNTX ne s'est pas liée de manière notable aux autres récepteurs évalués.

Dans un modèle d'iléon de cobaye isolé, la MNTX, à la concentration de 15 nM, a empêché la morphine d'inhiber les contractions intestinales, démontrant ainsi son antagonisme fonctionnel pour le récepteur opioïde μ_6 . Dans une autre étude, à la concentration de 100 nM, la MNTX a réussi à prévenir à 70 % l'action inhibitrice de la morphine sur les contractions intestinales dans un intestin grêle humain et un iléon de cobaye isolés⁷. Par ailleurs, la sélectivité fonctionnelle de la MNTX pour les récepteurs opioïdes μ du tissu intestinal par rapport aux récepteurs opioïdes kappa et delta a été confirmée dans une préparation d'estomac et de tronc cérébral de rat⁸.

Études in vivo

Les actions antagonistes de la MNTX sur les effets de la morphine ont été démontrées dans plusieurs modèles animaux. L'administration sous-cutanée (SC) de MNTX à raison de 1, 4, 8, 16 ou 30 mg/kg avant l'administration de morphine a empêché cette dernière de ralentir le transit gastro-intestinal chez le rat⁹. Une autre étude pendant laquelle la MNTX était administrée par voie SC à raison de 1, 3 ou 10 mg/kg a permis d'estimer que la dose efficace médiane (DE_{50}) était de 2,5 mg/kg¹⁰. Les actions antagonistes de la MNTX sur les récepteurs opioïdes μ ont aussi

été mises en évidence dans un modèle de diarrhée causée par la prostaglandine chez la souris et pour l'inhibition de l'activité électrique intestinale par la morphine chez le chien¹¹. Les effets antagonistes opioïdes de la MNTX dans ces modèles animaux étaient temporaires et réversibles, et duraient de 1 à 2 heures environ.

Études pharmacodynamiques secondaires

Études in vivo

D'autres modèles animaux ont permis de démontrer que l'administration de 0,25 mg/kg de MNTX par voie intramusculaire (IM) ou de 0,2 mg/kg de MNTX par voie intraveineuse (IV) faisait régresser les vomissements provoqués par des opioïdes chez le chien¹². De plus, la MNTX a réduit la consommation de kaolin provoquée par la morphine chez le rat (un modèle substitutif des vomissements)¹³ et la toux provoquée par la morphine chez le cobaye¹⁴.

L'administration de MNTX à des doses qui inhibent les effets secondaires gastro-intestinaux des opioïdes n'a pas atténué leur propriété analgésique. Dans l'épreuve de la plaque chauffante chez la souris, la MNTX (10 mg/kg SC) n'a pas réduit l'effet analgésique de la morphine¹¹. De même, la MNTX n'a pas atténué l'analgésie opioïde dans l'épreuve de la plaque chauffante chez le rat (à des doses intrapéritonéales [IP] allant jusqu'à 300 mg/kg¹¹ et à des doses SC allant jusqu'à 60 mg/kg)⁹, l'épreuve de rétraction de la queue chez le rat (10 mg/kg SC)¹⁰ ni l'épreuve du pincement de la patte chez le cobaye (0,8, 1,6 ou 2 mg/kg IP)¹⁴. Cette absence de réduction de l'effet analgésique des opioïdes n'est pas due à une absence de liaison de la MNTX aux récepteurs opioïdes du système nerveux central (SNC), car l'administration de MNTX directement dans le cerveau s'oppose efficacement aux actions des agonistes opioïdes^{10, 15}. L'exposition prolongée de souris¹⁶, de rats¹⁷, de chiens¹¹ ou de singes¹⁸ à la MNTX n'a pas produit de signes de sevrage, ce qui indique que la MNTX n'inhibe pas les effets des agonistes opioïdes dans le SNC. En outre, l'administration IV de MNTX radiomarquée à des rats a permis de constater que la radioactivité était retrouvée principalement dans l'intestin grêle, le foie et le rein 1 heure après l'administration et que les tissus qui en avaient le moins étaient le cerveau et les muscles squelettiques. Par conséquent, l'absence d'interaction avec l'effet analgésique à

médiation centrale des opioïdes après l'administration de MNTX par voie générale est probablement due au fait que sa capacité de traverser la barrière hématoencéphalique est limitée.

Études animales pharmacologiques d'innocuité

Dans le cadre d'études pharmacologiques d'innocuité, l'administration IV de MNTX à des doses allant de 1 à 20 mg/kg n'a pas produit d'effets indésirables sur le bilan neuropharmacologique de la souris, la fonction gastro-intestinale du rat, la fonction pulmonaire du cobaye et la fonction rénale du rat.

Lors d'une étude *in vitro* sur le canal humain codé par le gène hERG (*human ether-a-go-go related gene*), la concentration de MNTX qui produisait 50 % d'inhibition (CI₅₀) dépassait 1 000 µM. Dans l'étude sur les fibres de Purkinje du lapin, la MNTX à des concentrations atteignant 100 µM n'a produit aucun effet sur la durée du potentiel d'action. La durée du potentiel d'action était cependant prolongée dans les fibres de Purkinje du chien exposées à la MNTX à la concentration de 1, 3 ou 10 µM, quoique les résultats ne dépendaient pas de la concentration et étaient généralement à la limite d'un effet préoccupant. Étant donné que la fibre de Purkinje du lapin est un meilleur modèle pour évaluer la prolongation du potentiel d'action et que le canal potassique cardiaque humain (étude sur le canal hERG) est un meilleur indicateur des effets auxquels on peut s'attendre chez l'humain, on peut conclure de l'ensemble de ces données *in vitro* que la MNTX ne semble pas poser un risque d'allongement du QTc chez l'humain.

Aucun résultat des études animales pharmacologiques d'innocuité cardiovasculaire n'indiquait un risque cardiovasculaire. Dans une étude de télémétrie pendant laquelle des chiens conscients ont reçu 1, 5 ou 20 mg/kg de MNTX par voie IV, la tension artérielle a diminué (de 20 à 30 mmHg au maximum) en fonction de la dose, mais cette diminution n'a pas été considérée comme un indice de risque cardiovasculaire, car elle était à l'intérieur des variations normales. Par ailleurs, un allongement de l'intervalle QTc est survenu à 20 mg/kg, mais il n'a pas été considéré comme un indice de risque cardiovasculaire parce que l'allongement s'est produit chez 1 animal, que l'intervalle QTc est resté dans les limites de la normale pour le beagle et qu'on n'a

constaté aucune arythmie ni anomalie de l'électrocardiogramme (ECG). Chez des cobayes conscients, l'administration IV de doses allant jusqu'à 20 mg/kg n'a produit aucun changement du QTc qui était différent des valeurs observées avec le véhicule.

Pharmacocinétique non clinique

Les propriétés pharmacocinétiques de la MNTX ont été étudiées chez la souris, le rat et le chien après administration SC, IV et orale. La distribution de la MNTX a été examinée chez le rat après administration IV et IP, et chez le lapin après administration épidurale. Trois de ces études ont porté sur la capacité de la MNTX de traverser la barrière hématoencéphalique. La liaison protéique *in vitro* de la MNTX a été déterminée dans du plasma de rat, de chien et d'humain. Le métabolisme de la MNTX a été évalué chez le rat après administration SC, IV et orale, chez la souris après administration orale, et chez le chien après administration orale et IV. Le métabolisme de la MNTX *in vitro* a été évalué au moyen de diverses préparations hépatiques (hépatocytes, fractions microsomale, S9 et cytosolique ainsi qu'enzymes exprimées par un ADNc). La capacité de la MNTX d'inhiber et d'induire des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) a été évaluée *in vitro* respectivement dans des microsomes hépatiques humains et dans une culture d'hépatocytes. L'élimination de la MNTX a été étudiée chez le rat après administration IV, orale et SC, chez la souris après administration orale, chez le chien après administration orale et IV, de même qu'*ex vivo* dans un modèle d'irrigation de rein isolé et dans un modèle Transportocytes^{MC}.

Absorption

D'après les données pharmacocinétiques, la biodisponibilité absolue (basée sur la surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps [SSC]) de la MNTX administrée par voie SC était de 125 % chez le rat et de 79 % à 112 % chez le chien. L'absorption était rapide après administration SC, le délai avant la concentration maximale (t_{max}) étant inférieur à 1 heure chez le rat, le chien et l'humain. L'exposition (SSC et concentration maximale [C_{max}]) augmentait un peu plus que de manière proportionnelle à la dose après administration SC, IV et orale à des rats et à des chiens. Les données toxicocinétiques collectées durant une étude de toxicité orale de 90 jours ont démontré que le sort de la MNTX était similaire chez la souris et le rat.

Distribution

Une heure après l'administration IV de MNTX radiomarquée à des rats, la MNTX était retrouvée principalement dans l'intestin grêle, le foie et le rein, et les tissus qui avaient le moins de radioactivité étaient le cerveau et les muscles squelettiques. La diffusion dans le cerveau était extrêmement limitée, les concentrations mesurées dans le cerveau étant inférieures aux concentrations mesurées dans tous les autres tissus. Après l'irrigation du cerveau pour éliminer la contribution de la radioactivité sanguine, le rapport entre la radioactivité du cerveau et celle du plasma d'après les valeurs de la SSC_{0-24} était de 0,08. La MNTX était la principale (90 %) composante radioactive dans le cerveau du rat. Selon des études *in vitro*, la MNTX n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine. La liaison protéique dans le plasma de rat, de chien et d'humain était minime (< 17 %), ce qui concorde avec la clairance rénale relativement élevée, le volume de distribution modéré ou élevé, et la captation tissulaire élevée qui ont été observés chez le rat. Chez des rates gravides, la radioactivité liée à la MNTX a rapidement pénétré dans le placenta après administration IV; l'exposition fœtale atteignait à peu près 10 % de l'exposition maternelle. Chez des rates qui allaitaient, de la radioactivité liée à la MNTX a été détectée dans le lait excrété.

Métabolisme in vitro

On n'a guère ou pas observé de métabolisme médié par le CYP. Des études de métabolisme *in vitro* ont révélé que la MNTX n'inhibait pas l'activité des enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, et qu'elle était un faible inhibiteur du métabolisme d'un substrat modèle du CYP2D6, avec une constante d'inhibition (K_i) de 7,9 μ M dans des microsomes hépatiques humains. À des concentrations pertinentes pour le traitement, la MNTX n'a induit aucune des isoenzymes CYP *in vitro*.

Métabolisme in vivo

La MNTX n'était pas métabolisée dans une grande mesure après son administration SC, IV ou orale à des rats, à des souris et à des chiens. Chez la souris, les métabolites circulants comprenaient le méthyl-6bêta-naltrexol, l'hydroxy-O-méthyl-MNTX, un glucuronide de la MNTX et un glucuronide de l'hydroxy-O-méthyl-MNTX. Chez le rat, les métabolites circulants

comprenaient le MNTX-3-sulfate, un glucuronide de la MNTX, le méthyl-6bêta-naltrexol et l'hydroxy-O-méthyl-MNTX. Le principal métabolite circulant du chien était un glucuronide de la MNTX, et des métabolites réduits hydroxylés ont été observés seulement dans les excréments. Les métabolites observés dans le plasma humain comprenaient le MNTX-3-sulfate (M2), le méthyl-6alpha-naltrexol (M4) et des isomères du méthyl-6bêta-naltrexol (M5). Les métabolites circulants M2 et M5 retrouvés chez l'humain ont été observés dans le plasma de rats après administration IV ou orale. Par contre, les glucuronides de la MNTX et de ses métabolites qui ont été observés chez le rat et le chien n'ont pas été retrouvés dans le plasma humain, tandis que le MNTX-3-sulfate, qui a été retrouvé dans le plasma humain, n'a pas été observé chez le chien. La MNTX a été métabolisée dans une plus grande mesure chez la souris que chez le rat, le chien et l'humain, par glucuronoconjugaison, réduction, hydroxylation et méthylation.

Élimination

Les principales voies d'élimination étaient l'urine et les fèces après administration IV chez le rat et le chien, et les fèces après administration orale chez le chien et la souris. Les valeurs de la demi-vie d'élimination ont varié de 5,9 à 7,5 heures après administration IV ou SC chez le rat et de 10 à 18 heures après administration IV ou SC chez le chien. Environ 50 % à 58 % d'une dose de MNTX administrée par voie IV à des rats et à des chiens était récupérée dans l'urine, et à peu près 30 % était récupérée dans les fèces. La MNTX était éliminée en partie dans la bile des rats et des chiens. Chez des rats ayant des sondes dans les canaux biliaires, 15,9 % de la dose de MNTX était éliminée dans la bile après administration IV.

La MNTX semblait être sécrétée activement dans l'urine. *In vitro*, la MNTX était un substrat du transporteur hOCT1 (*human organic cation transporter-1*). Le transport de la MNTX par le hOCT1 n'était que légèrement inhibé par des concentrations thérapeutiques de plusieurs médicaments de base courants. De plus, la MNTX était sécrétée activement dans l'urine, dans des reins de rat irrigués, isolés. La sécrétion active n'était que légèrement inhibée (< 50 %) par des concentrations thérapeutiques de plusieurs médicaments de base courants. Il est donc peu probable qu'une inhibition de la sécrétion active entraîne des interactions médicament-médicament.

Pharmacologie clinique

Les propriétés pharmacocinétiques sont résumées dans le Tableau 11. Le programme de pharmacologie clinique se compose des études de phase I suivantes :

MNTX-102

- Pharmacocinétique/bilan massique/métabolites
- Dose unique IV (¹⁴C-MNTX 0,30 mg/kg, 100 µCi)
- Hommes en bonne santé (N = 6)

MNTX-103

- Injection SC d'une dose unique croissante de MNTX et biodisponibilité absolue
- Dose unique de MNTX SC (0,10, 0,30, 0,45 mg/kg) et dose unique de MNTX IV (0,30 mg/kg)
- Hommes en bonne santé (étude croisée à 4 périodes, N = 6, pharmacocinétique chez 5 sujets)

MNTX-206

- Étude d'urodynamique – MNTX et naloxone (pas de pharmacocinétique)
- Dose unique de 0,30 mg/kg de MNTX IV
- Hommes en bonne santé (N = 13)

MNTX-1105

- Insuffisance rénale
- Dose unique de MNTX SC (0,30 mg/kg)
- Hommes en bonne santé (N = 8) et patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (groupes parallèles, N = 8 par groupe de traitement)

MNTX-1106

- Mesure du QTc
- Dose unique de MNTX SC (0,15 mg/kg, 0,30 mg/kg, 0,50 mg/kg), dose unique de moxifloxacin orale (400 mg) et placebo

- Hommes et femmes en bonne santé [groupes parallèles, N = 39 (19 hommes et 20 femmes) pour 0,15 mg/kg, N = 39 (20 hommes et 19 femmes) pour 0,30 mg/kg, N = 41 (21 hommes et 20 femmes) pour 0,50 mg/kg de MNTX]

MNTX-1107

- Insuffisance hépatique
- Dose unique de MNTX SC (0,30 mg/kg)
- Hommes en bonne santé (N = 8) et patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (N = 8 par groupe de traitement)

MNTX-1108

- Interaction médicamenteuse médiée par le CYP_{4502D6}
- Dose unique de MNTX SC (0,3 mg/kg), doses multiples de MNTX IV (0,45 mg/kg toutes les 6 heures x 5), dose unique de paroxétine orale (20 mg) et placebo SC
- Hommes en bonne santé (N = 8 par groupe de traitement)

Tableau 11 : Liste des études de pharmacologie clinique et résumé des résultats pharmacocinétiques (PK) de la MNTX (étude MNTX-206 exclue – pas de pharmacocinétique)

Étude	Plan	Plan et groupes de traitement	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	SSCt (ng•h/mL)	SSC _∞ (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl l/h/kg	Cl/F l/h/kg	V _{ssc} l/kg	V _{ssc} /F l/kg	Remarques
MNTX-102 ^a	PK de la MNTX et de la ¹⁴ C-MNTX; bilan massique; métabolites	Dose unique; N = 6 hommes										> 50 % de la dose éliminée par voie rénale. Métabolisme minime.
	MNTX plasmatique		1151 (305)	0,05	393 (52)	394 (52)	8,89 (2,59)	0,63 (0,09)	S. O. ^{bError!} Reference source not found.	7,92 (1,54)	S. O. ^{bError!} Reference source not found.	
	¹⁴ C plasmatique		1183 (260)	0,05	652 (84)	748 (103)	6,15 (2,27)	0,33 (0,05)	S. O. ^{bError!} Reference source not found.	2,84 (0,68)	S. O. ^{bError!} Reference source not found.	
	¹⁴ C sanguin		646 (139)	0,05	301 (31)	392 (42)	5,51 (0,97)	0,63 (0,07)	S. O. ^{bError!} Reference source not found.	4,98 (0,83)	S. O. ^{bError!} Reference source not found.	
MNTX-103 ^{cError!} Reference source not found.	PK dans le plasma et l'urine; biodisponibilité absolue	Étude croisée à 4 groupes; N = 6 hommes, 5 ont terminé 0,10 mg/kg SC	47,5 (12,3)	0,45 (0,21)	72,1 (10,4)	73,3 (10,6)	6,14 (0,88)	S. O. ^{dError!} Reference source not found.	1,39 (0,21)	S. O. ^{dError!} Reference source not found.	12,3 (2,1)	F = 0,82 à 0,3 mg/kg
		0,30 mg/kg SC	197,0 (47,0)	0,30 (0,11)	301,9 (42,5)	303,2 (43,1)	8,04 (1,67)	S. O. ^{dError!} Reference source not found.	1,00 (0,14)	S. O. ^{dError!} Reference	11,7 (2,9)	

Tableau 11 : Liste des études de pharmacologie clinique et résumé des résultats pharmacocinétiques (PK) de la MNTX (étude MNTX-206 exclue – pas de pharmacocinétique)

Étude	Plan	Plan et groupes de traitement	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	SSCt (ng•h/mL)	SSC _∞ (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	CI l/h/kg	CI/F l/h/kg	V _{SSC} l/kg	V _{SSC} /F l/kg	Remarques
MNTX-1105	Effet de l'insuffisance rénale sur la PK de la MNTX	0,45 mg/kg SC	317,0 (82,0)	0,45 (0,11)	544,0 (33,9)	545,7 (34,6)	8,83 (0,85)	S. O. ^d Error! Reference source not found.	0,83 (0,05)	source not found. S. O. ^d Error! Reference source not found.	10,5 (1,1)	
		0,30 mg/kg IV	1006 (190)	0,06 (0,01)	378,6 (52,3)	379,8 (52,9)	7,81 (1,17)	0,80 (0,11)	S. O. ^b Error! Reference source not found.	9,05 (1,81)	S. O. ^b Error! Reference source not found.	
		Fonction rénale normale	257 (91)	0,45 (0,22)	427 (66)	433 (92)	13,4 (4,8)	N. P. ^c Error! Reference source not found.	N. P. ^c Error! Reference source not found.	N. P. ^c Error! Reference source not found.	N. P. ^c Error! Reference source not found.	
		Insuffisance rénale légère	208 (48)	0,53 (0,25)	560 (69)	566 (74)	17,5 (2,0)	N. P. ^c Error! Reference source not found.	N. P. ^c Error! Reference source not found.	N. P. ^c Error! Reference source not found.	N. P. ^c Error! Reference source not found.	
		Insuffisance rénale modérée	231 (41)	0,63 (0,27)	752 (141)	754 (141)	18,7 (3,9)	N. P. ^c Error! Reference	N. P. ^c Error! Reference	N. P. ^c Error! Reference	N. P. ^c Error! Reference	

Tableau 11 : Liste des études de pharmacologie clinique et résumé des résultats pharmacocinétiques (PK) de la MNTX (étude MNTX-206 exclue – pas de pharmacocinétique)

Étude	Plan	Plan et groupes de traitement	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	SSCt (ng•h/mL)	SSC _∞ (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	CI l/h/kg	CI/F l/h/kg	V _{SSC} l/kg	V _{SSC} /F l/kg	Remarques
								source not found.	Reference source not found.	Reference source not found.	Reference source not found.	
		Insuffisance rénale grave	304 (125)	0,56 (0,22)	819 (76)	822 (76)	19,6 (2,8)	N. P. eError! Reference source not found.	Ajustement posologique recommandé			

Tableau 11: Liste des études de pharmacologie clinique et résumé des résultats pharmacocinétiques (PK) de la MNTX (étude MNTX-206 exclue – pas de pharmacocinétique) (suite)

Étude	Plan	Plan et groupes de traitement	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	SSCt (ng•h/mL)	SSC _∞ (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	CI l/h/kg	CI/F l/h/kg	V _{SSC} l/kg	V _{SSC} /F l/kg	Remarques
MNTX-1106	Allongement du QTc par la MNTX	Groupes parallèles; N = 206; 199 pour QTc, 119 pour PK										Pas d'effet sur le QTc
		MNTX 0,15 mg/kg SC	117 (32,7)	0,50 (0,25-0,75)	175 (36,6)			N. P. eError! Reference source not found.				
		MNTX 0,30 mg/kg SC	239 (62,2)	0,50 (0,25-0,75)	362 (63,8)			N. P. eError! Reference source not found.				

Tableau 11: Liste des études de pharmacologie clinique et résumé des résultats pharmacocinétiques (PK) de la MNTX (étude MNTX-206 exclue – pas de pharmacocinétique) (suite)

Étude	Plan	Plan et groupes de traitement	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	SSCt (ng•h/mL)	SSC _∞ (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl l/h/kg	Cl/F l/h/kg	V _{SSC} l/kg	V _{SSC} /F l/kg	Remarques
		MNTX 0,50 mg/kg SC	392 (148)	0,50 (0,25– 0,75)	582 (111,2)		not found.		not found.			
						N. P. eError! Reference source not found.	N. P. eEr ror! Referenc e source not found.	N. P. eError! Reference source not found.	N. P. eEr ror! Referenc e source not found.	N. P. eEr ror! Reference source not found.	N. P. eErr or! Reference source not found.	
MNTX- 1107	Effet de l'insuffi- sance hépatique sur la PK de la MNTX	Groupes parallèles; N = 24; 8/groupe										Pas d'effet de l'insuffisance hépatique
		Fonction hépatique normale	208 (54)	0,47	482 (132)	441 (47)	11,7 (6,0)	N. P. eError! Reference source not found.	N. P. eEr ror! Referenc e source not found.	N. P. eEr ror! Reference source not found.	N. P. eErr or! Reference source not found.	
		Insuffisance hépatique légère	218 (58)	0,47	410 (120)	411 (121)	7,8 (1,5)	N. P. eError! Reference source not found.	N. P. eEr ror! Referenc e source not found.	N. P. eEr ror! Reference source not found.	N. P. eErr or! Reference source not found.	
		Insuffisance hépatique modérée	256 (62)	0,34	508 (218)	511 (219)	14,5 (10,6)	N. P. eError! Reference source not found.	N. P. eEr ror! Referenc e source	N. P. eEr ror! Reference source not found.	N. P. eErr or! Reference source not found.	

Tableau 11: Liste des études de pharmacologie clinique et résumé des résultats pharmacocinétiques (PK) de la MNTX (étude MNTX-206 exclue – pas de pharmacocinétique) (suite)

Étude	Plan	Plan et groupes de traitement	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	SSCt (ng•h/mL)	SSC _∞ (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl l/h/kg	Cl/F l/h/kg	V _{SSC} l/kg	V _{SSC} /F l/kg	Remarques	
MNTX - 1108	Effet de la MNTX sur le CYP ₄₅₀ 2D6	Groupes parallèles; N = 32; 8/groupe							not found.				
		Dose unique de 0,3 mg/kg de MNTX SC	191 (38)	0,42 (0,27)	457 (53)	N. D. ^f Error! Reference source not found.	N. D. ^f Error! Reference source not found.	S. O. ^d Error! Reference source not found.	N. D. ^f Error! Reference source not found.	S. O. ^d Error! Reference source not found.	N. D. ^f Error! Reference source not found.		Pas d'effet sur l'activité du CYP ₄₅₀ 2D6
		5 doses de 0,45 mg/kg de MNTX IV (perfusion de 20 min) q6h	1061 ^g Error! Reference source not found. (198)	Fin de la perfusion	690 ^g Error! Reference source not found. (104)	N. D. ^f Error! Reference source not found.	N. D. ^f Error! Reference source not found.	0,67 ^g Error! Reference source not found. (0,11)	S. O. ^b	1,07 ^g Error! Reference source not found. (0,21)	S. O. ^b		
		Dose unique de 20 mg de paroxétine (comparaison)	4,32 (3,36)	6,6 (1,9)	32,3 (26,2)	N. P. ^e Error! Reference source not found.	N. P. ^e Error! Reference source not found.	N. P. ^e Error! Reference source not found.	N. P. ^e Error! Reference source not found.	N. P. ^e Error! Reference source not found.	N. P. ^e Error! Reference source not found.	N. P. ^e Error! Reference source not found.	
Placebo													

a. Récupération totale moyenne (ET) de ¹⁴C = 70,9 % (8,5 %).

b. S. O. – Sans objet – Les paramètres Cl/F, V_{SSC}/F et V_{eq}/F n'ont pas de sens pour l'administration IV (F = 1).

- c. Les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du petit nombre de sujets (N = 6, 5 pour la PK).
- d. S. O.– Sans objet – Les paramètres Cl, V_{SSC} et V_{eq} ne peuvent pas être estimés à partir de données extravasculaires (SC).
- e. N. P. – Non pertinent pour les objectifs de l'étude [effets de l'insuffisance rénale (MNTX 1105) ou hépatique (MNTX 1107) sur la C_{max} et l'exposition totale (SSC), effets de la MNTX sur la repolarisation cardiaque (MNTX 1106), rapport dextrophan/dextrométhorphan dans l'urine (MNTX 1108)]. Les données sur l'évolution de la concentration plasmatique ont été obtenues pour s'assurer que l'exposition était appropriée et non pas pour analyser rigoureusement la PK.
- f. N. D. – Non déterminé – L'étude MNTX 1108 visait à évaluer l'effet de la MNTX sur l'activité du CYP2D6 en mesurant le rapport dextrophan/dextrométhorphan (MNTX 1108). Les données sur l'évolution de la concentration plasmatique ont été obtenues pour s'assurer que l'exposition était appropriée, mais les prises de sang ont été faites seulement pendant 8 h après l'administration, ce qui n'est pas suffisant pour estimer correctement les mesures d'exposition ou de distribution après l'administration d'une dose unique.
- g. Mesure déterminée à partir des données d'un intervalle d'administration à l'état d'équilibre.

L'administration SC de doses uniques de MNTX, y compris de la dose suprathérapeutique de 0,50 mg/kg, n'a pas modifié l'intervalle QT/QTc, les variables secondaires de l'ECG ni la forme des ondes. L'injection IV de 0,3 mg/kg de MNTX n'a pas influé sur les fonctions de réflexe du SNC, mais elle a inhibé la dépression, médiée par la périphérie, de la fonction vésicale (étude MNTX-206). Contrairement à la naloxone, une dose unique de MNTX IV n'a pas modifié le myosis oculaire causé par les opioïdes, ce qui fait penser que le transport de la MNTX à travers la barrière hématoencéphalique est restreint.

L'exclusion de la MNTX du cerveau après son injection périphérique a été décrite dans la documentation médicale. Dans une étude sur la distribution tissulaire, le cerveau du rat était le tissu ou l'échantillon ayant la concentration la plus faible. Dans une étude réalisée par Wyeth Research, après l'administration IV de 5 mg/kg de MNTX marquée au tritium à des rats mâles, le rapport moyen entre la radioactivité dans le cerveau et celle dans le plasma était respectivement de 0,03, 0,08, 0,24, 0,29 et 0,16 au bout de 0,25, 1, 4, 8 et 24 h, ce qui indique une captation limitée par le cerveau. Or, la dose administrée à ces rats (5 mg/kg) était dix fois plus élevée que la dose la plus forte administrée à des humains (0,5 mg/kg). De plus, quand elle a été administrée à des rats aux doses de 1, 4, 8, 16, 30 et 60 mg/kg dix minutes avant la morphine, la MNTX n'a pas modifié l'analgésie par comparaison avec une solution salée de référence (Bianchi *et al.* 1982). Enfin, chez l'humain, contrairement à la naloxone, une dose unique de MNTX IV n'a pas modifié le myosis causé par les opioïdes (étude MNTX-206), ce qui fait penser que le transport de la MNTX à travers la barrière hématoencéphalique est restreint.

TOXICOLOGIE

Programme de toxicologie

La toxicité du bromure de méthyl naltrexone (MNTX) a été évaluée chez des souris traitées par voie orale pendant un maximum de 90 jours, des rats traités par voie intraveineuse (IV) pendant un maximum de 90 jours et par voie orale pendant un maximum de 6 mois, et des chiens traités par voie IV pendant un maximum de 90 jours et par voie orale pendant un maximum de 9 mois. La toxicité du MNTX sur la reproduction et le développement a été évaluée dans le cadre d'études de segment I, II et III menées chez des rats recevant le MNTX par voie sous-cutanée

(SC) ou IV, et dans le cadre d'une étude de segment II menée chez des lapins recevant le MNTX par voie IV. Les principaux résultats des études de toxicité aiguë, de toxicité à long terme et de toxicité sur la reproduction sont discutés ci-dessous.

Toxicité aiguë

Dans une étude sur la toxicité d'une seule dose SC chez le rat, une démarche anormale, une posture anormale, une baisse du corps, des tremblements corporels, une respiration difficile et une nécrose au point d'injection, considérés comme indésirables et liés au composé, sont survenus à 400 mg/kg ou plus. Quand le MNTX a été injecté par voie SC à raison de 200 mg/kg pendant 4 jours consécutifs, on a observé des effets indésirables similaires, liés au composé de même que des cas d'agonie et de mortalité. Sur la base de ces résultats, la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour l'injection SC d'une dose unique à des rats était de 200 mg/kg de MNTX, mais l'administration quotidienne de cette dose pendant 4 jours a causé des changements indésirables au point d'injection.

Dans le cadre d'une autre étude sur la toxicité d'une seule dose SC chez le rat, le MNTX a été administré à la dose de 40 ou 120 mg/kg dans une solution salée avec ou sans 0,4 mg/mL de CaEDTA. Comme il n'y a eu aucun effet indésirable à ces deux doses, la DSENO était de 120 mg/kg de MNTX administré dans une solution salée avec ou sans 0,4 mg/mL de CaEDTA. Dans une autre étude menée chez le rat, une seule dose SC de MNTX était plus irritante pour le point d'injection quand elle était administrée dans une solution salée contenant une forte concentration de CaEDTA (1,2 mg/mL ou plus) que lorsque qu'elle était administrée dans une solution salée sans CaEDTA.

Toxicité subchronique ou chronique

Souris

Pendant une étude de 7 jours sur diverses doses orales, des souris (5/sexe/groupe) ont reçu le MNTX à raison de 80, 400, 2 000 ou 5 000 mg/kg/jour. Un décès relié au MNTX est survenu le jour 4 chez 1 femelle recevant 5 000 mg/kg/jour. Vu ce décès à 5 000 mg/kg/jour, le MNTX a été toléré aux posologies atteignant 2 000 mg/kg/jour (ces posologies n'étant pas reliées à des

décès, à des signes cliniques ou à des effets sur le poids corporel, la consommation alimentaire ou les paramètres hématologiques) quand il était administré par gavage à des souris des deux sexes pendant 7 jours.

Des souris ont reçu le MNTX par gavage une fois par jour pendant 90 jours, à raison de 0, 80, 400 ou 2 000/1 500 mg/kg/jour. La forte dose de 2 000 mg/kg/jour a été réduite à 1 500 mg/kg/jour le 3^e jour à cause de la mortalité. La mortalité liée au MNTX est apparue à 400 mg/kg/jour ou plus. En général, ces souris ne présentaient aucun signe clinique lié au MNTX avant leur décès, ni aucun changement lié au MNTX dans le poids des organes ou les observations macroscopiques ou microscopiques. Étant donné la mortalité constatée à 400 mg/kg/jour ou plus, la DSENO était de 80 mg/kg/jour de MNTX quand il était administré par gavage à des souris des deux sexes pendant 13 semaines.

Rats

Dans le cadre d'une étude de toxicité IV de 14 jours, des rats ont reçu le MNTX à la posologie de 0, 5, 20, 30 ou 40 mg/kg/jour (administrée à raison de deux doses par jour de 0, 2,5, 10, 15 ou 20 mg/kg). Pendant cette étude, des décès et des signes cliniques indésirables (y compris des convulsions) sont survenus à 30 mg/kg/jour ou plus. Le MNTX a été lié à une augmentation ou à une réduction de l'activité, à une posture et à une démarche anormales, à des soubresauts musculaires, à des tremblements, à un port bas ou à une dyspnée à la dose de 10 mg/kg (20 mg/kg/jour), mais ces constatations n'ont pas été jugées indésirables parce qu'elles étaient de courte durée (disparaissant généralement avant la dose suivante, qui était administrée plus tard le même jour ou le lendemain matin), qu'elles n'étaient pas associées à des baisses de poids corporel liées à la matière étudiée et qu'elles n'influençaient pas la santé générale des animaux. Par conséquent, la DSENO était de 20 mg/kg/jour (soit 10 mg/kg *b.i.d.*) de MNTX quand il était administré deux fois par jour, par injection IV, à des rats et à des rates. La dose sans effet observé (DSEO) était de 5 mg/kg/jour de MNTX (soit 2,5 mg/kg *b.i.d.*).

Lors d'une étude de toxicité orale de 28 jours, des rats ont reçu le MNTX à raison de 0, 80, 400 ou 2 000 mg/kg/jour. À 2 000 mg/kg/jour, des altérations fécales liées au MNTX (selles molles

ou aqueuses) sont survenues, mais elles n'étaient pas indésirables parce qu'elles étaient sporadiques, qu'elles n'étaient pas associées à des signes cliniques de déshydratation, à des réductions du poids corporel ou de la consommation alimentaire, ou à des changements histologiques dans le tube digestif, et qu'elles n'influençaient pas la santé générale des animaux. Une augmentation de l'inflammation interstitielle pulmonaire a aussi été observée à 2 000 mg/kg/jour, mais cette constatation n'a pas été attribuée à la matière étudiée parce que ce phénomène, qui se produit spontanément chez le rat, a également été observé chez les animaux témoins de cette étude. Sur la base de ces résultats, la DSENO était de 2 000 mg/kg/jour de MNTX quand il était administré par gavage à des rats des deux sexes et la DSEO était de 400 mg/kg/jour.

Des rats ont reçu le MNTX par injection IV une fois par jour pendant 90 jours, à raison de 0, 1, 5 ou 20 mg/kg/jour. Une mortalité ainsi que des tremblements de tout le corps, une prostration, une myoclonie, des convulsions mixtes ou une respiration difficile, considérés comme indésirables et liés au composé, sont survenus à 20 mg/kg/jour. La DSENO était donc de 5 mg/kg/jour.

Pour une étude de toxicité chronique, des rats ont reçu le MNTX par gavage une fois par jour pendant 6 mois, à raison de 0, 100, 1 000/500 ou 3 000/2 000/1 000 mg/kg/jour. Vu la mortalité observée à 3 000 mg/kg/jour, cette posologie a été réduite à 2 000 mg/kg/jour le 21^e jour et à 1 000 mg/kg/jour le 45^e jour. De même, la dose intermédiaire initiale de 1 000 mg/kg/jour a été réduite à 500 mg/kg/jour le 45^e jour. Une mortalité liée au MNTX est apparue à 500 mg/kg/jour ou plus. En général, des signes cliniques liés au MNTX n'ont pas été observés chez les rats avant leur décès. Une congestion des poumons, du foie, des surrénales et des reins a été observée chez les animaux morts de manière inattendue; la congestion pulmonaire était souvent accompagnée d'œdème autour de vaisseaux majeurs. Même si ces constatations histopathologiques concordent avec une insuffisance hémodynamique terminale, la cause des décès n'a pas pu être déterminée de manière concluante sur la base des observations cliniques et des résultats de l'autopsie. L'autopsie prévue d'animaux survivants n'a pas révélé d'effets indésirables. Étant donné ces résultats, la DSENO était de 100 mg/kg/jour de MNTX quand il était administré par gavage à des rats des deux sexes pendant 26 semaines.

Chiens

Dans le cadre d'une étude de toxicité IV de 14 jours, des chiens ont reçu le MNTX à la posologie de 0, 5, 20 ou 40 mg/kg/jour (administrée à raison de deux doses par jour de 2,5, 10 ou 20 mg/kg). Le MNTX n'a pas été lié à des décès, à des effets sur l'ophtalmoscopie, l'hématologie, le poids des organes ou les observations macroscopiques et microscopiques, et il n'y a pas eu d'effets indésirables sur le poids corporel ou la consommation alimentaire ni de changements indésirables dans les paramètres biologiques. Le MNTX a été lié à une réduction de l'activité, à une posture et à une démarche anormales, à un relâchement de la membrane nictitante, à une vascularisation et au léchage (à 5 mg/kg/jour ou plus) ainsi qu'à une ataxie (à 40 mg/kg/jour), mais ces signes n'ont pas été considérés comme indésirables parce qu'ils étaient passagers (ils disparaissaient avant la dose du jour suivant), qu'ils n'étaient pas associés à une réduction du poids corporel et qu'ils n'influençaient pas la santé générale des animaux. Par conséquent, la DSENO était de 20 mg/kg (40 mg/kg/jour) de MNTX quand il était administré deux fois par jour, par injection IV, à des chiens et à des chiennes.

Durant une étude de toxicité orale de 1 mois menée chez le chien, le MNTX a été administré à raison de 0, 60, 300 ou 1 500 mg/kg/jour. La forte dose a été réduite à 1 000 mg/kg/jour le jour 2 et à 750 mg/kg pour les jours 7 à 10 à cause de décès. Des décès liés au MNTX sont survenus à 300 mg/kg/jour ou plus. Un changement de couleur du tractus gastro-intestinal et des signes histologiques de congestion de plusieurs organes, notamment de divers segments du tractus gastro-intestinal, ont été observés chez certains des animaux morts de manière imprévue. De plus, un chien présentait une légère nécrose tubulaire rénale et une hémorragie intratubulaire, qui concordent avec un collapsus cardiovasculaire terminal accompagné d'hypoxémie chez le chien. Des signes cliniques indésirables (y compris prostration, ataxie, haut-le-cœur ou convulsions) sont aussi survenus à 300 mg/kg/jour ou plus. Il n'y a pas eu d'effet sur les paramètres de l'ECG à 300 mg/kg/jour ou moins. Toutefois, parmi les animaux recevant 750 mg/kg/jour qui ont survécu jusqu'au jour 8, une augmentation indésirable de l'intervalle QTc a été notée le jour 4 chez le mâle (50 msec, 22 %) et le jour 8 chez 2 femelles (36 msec, 16 % et 53 msec, 23 %) comparativement aux valeurs initiales. Étant donné la mortalité et les signes cliniques

indésirables observés à 300 mg/kg/jour ou plus, la DSENO était de 60 mg/kg/jour de MNTX quand il était administré par gavage, pendant 28 jours, à des chiens des deux sexes.

Des chiens ont reçu le MNTX par injection IV une fois par jour pendant 90 jours, à raison de 0, 1, 5, 20 (femelles) ou 25 (mâles) mg/kg/jour; la forte dose des mâles a été réduite à 20 mg/kg/jour après 1 jour d'administration à cause de signes cliniques limitant la dose tels que la prostration. Il n'y a pas eu de décès durant cette étude. À 20 mg/kg/jour, une ataxie, des tremblements cloniques, une prostration et une réduction de l'activité, considérés comme indésirables, sont survenus chez des mâles et des femelles. Un ptosis, des yeux injectés de sang, des pupilles dilatées, un remplissage capillaire dépassant 1 minute, la protrusion de la membrane nictitante, un larmolement excessif, des haut-le-cœur ou une salivation accrue ont aussi été observés à 20 mg/kg/jour. En outre, un allongement indésirable de l'intervalle QTc par rapport aux témoins a été constaté chez des mâles et des femelles recevant 20 mg/kg/jour. Le composé a aussi été lié à un allongement de l'intervalle QTc chez des mâles recevant 5 mg/kg/jour, mais ce changement n'a pas été jugé indésirable à cause de sa faible amplitude (< 10 %). En raison des signes cliniques indésirables et de l'allongement indésirable de l'intervalle QTc constatés à 20 mg/kg/jour, la DSENO était de 5 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de toxicité chronique, des chiens (4/sexe/groupe) ont reçu le MNTX par gavage une fois par jour pendant 9 mois à raison de 0, 20, 60 ou 180/225/250 mg/kg/jour. La forte posologie de 180 mg/kg/jour a été portée à 225 mg/kg/jour le 43^e jour et à 250 mg/kg/jour le 71^e jour. Deux femelles recevant 180/225/250 mg/kg/jour sont décédées. La cause du décès d'une femelle était fort probablement une erreur de gavage. La cause du décès de l'autre femelle était peut-être associée à la toxicité de la MNTX. Chez les animaux qui ont survécu jusqu'à l'autopsie prévue, des tremblements et une ataxie liés au MNTX ont été observés à 180/225/250 mg/kg/jour chez 1 mâle le 43^e jour et 1 femelle le 71^e jour, et ils n'ont pas été considérés comme indésirables parce qu'ils étaient de courte durée (les signes cliniques n'étaient plus manifestes durant les évaluations de l'après-midi), qu'ils n'étaient pas associés à des effets de la matière étudiée sur le poids corporel ou la consommation alimentaire et qu'ils ne sont pas réapparus chez la femelle malgré les augmentations de sa posologie, qui est passée de 180 à

225 mg/kg/jour, puis de 225 à 250 mg/kg/jour. L'incidence d'élévation de la troisième paupière ou de rougissement de la sclérotique a augmenté chez les mâles ou les femelles recevant 20 mg/kg/jour ou plus; ces signes liés au MNTX n'ont pas été jugés indésirables parce que le chien est particulièrement sujet à une conjonctivite et à l'élévation correspondante de la troisième paupière. Le composé n'a pas été relié à des effets sur les paramètres de l'électrocardiogramme (ECG) (y compris les intervalles QT et QTc), la tension artérielle ou la fréquence cardiaque chez les animaux qui ont survécu jusqu'à l'autopsie prévue. Étant donné que le décès d'une femelle sous forte dose était peut-être lié au MNTX, la DSENO était de 180/225/250 mg/kg/jour de MNTX chez les mâles et de 60 mg/kg/jour chez les femelles quand il était administré par gavage à des chiens pendant 39 semaines.

Données des études de toxicité chez le raton et le chiot

Des études ont été menées chez le raton et le chiot. Après avoir injecté du bromure de méthylaltréxone par voie intraveineuse à des ratons, on a constaté que ceux-ci étaient plus sensibles que les rats adultes à la toxicité de la méthylaltréxone. Le bromure de méthylaltréxone a été injecté quotidiennement en bolus intraveineux à des ratons (30/sexe/groupe) pendant 13 semaines, à raison de 0, 1, 3 et 10 mg/kg/jour; ceux qui ont reçu 10 mg/kg/jour sont morts. Des signes cliniques indésirables (convulsions et respiration difficile) sont survenus à des doses (3 mg/kg/jour ou plus) et après une exposition (SSC 5,4 fois plus élevée que chez les humains adultes recevant une dose sous-cutanée de 0,15/mg/kg) inférieures à celles qui ont causé une intoxication similaire chez les rats adultes (20 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable n'a été observé chez les ratons et les rats ayant reçu respectivement 1 mg/kg/jour et 5 mg/kg/jour (exposition [SSC] 1,6 et 7,8 fois plus élevée, respectivement, que chez un humain adulte recevant une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg).

L'injection intraveineuse de bromure de méthylaltréxone à des chiots (4/sexe/groupe, à raison de 1 et 5 mg/kg/jour et 8/sexe/groupe, à raison de 0 et 20 mg/kg/jour) pendant 13 semaines a montré que l'effet toxique de la méthylaltréxone était similaire chez les chiots et les chiens adultes. On a observé des signes cliniques d'intoxication du SNC et d'allongement de l'intervalle QTc tant chez les chiens adultes que chez les chiots ayant reçu 20 mg/kg/jour de bromure de

méthylaltrexone. Les chiots comme les chiens adultes n'ont subi aucun effet indésirable à la dose de 5 mg/kg/jour (exposition [SSC] 44 fois plus élevée que chez un humain adulte recevant une dose sous-cutanée de 0,15 mg/kg).

Mutagenèse

Le MNTX a fait l'objet d'une batterie d'études de génotoxicité, soit un test de mutation inverse sur bactéries, deux tests d'aberration chromosomique (un test sur cellules d'ovaire de hamster chinois et un autre sur culture de lymphocytes de sang périphérique humain), un test sur cellules de lymphome de souris et deux tests du micronoyau chez la souris (une étude sur deux injections SC par jour et une autre sur une seule injection intrapéritonéale). Ces 6 études étaient négatives, ce qui indique que le MNTX n'est ni mutagène ni clastogène.

Carcinogénèse

Les études sur le pouvoir carcinogène du MNTX ne sont pas terminées.

L'indication visée pour le MNTX SC est le traitement de la constipation due aux opioïdes chez les patients recevant des soins palliatifs et dont l'espérance de vie est inférieure à 6 mois. On ne s'attend pas à un traitement prolongé par le MNTX SC dans cette population cible. Dans les études pivots de phase III, l'espérance de vie moyenne des sujets recrutés qui étaient atteints d'une maladie avancée n'était que de 70 jours. De plus, le MNTX SC est censé être administré au besoin. Dans le cadre des prolongations sans insu des études de phase III, les patients avaient reçu comme instruction d'utiliser le MNTX SC au besoin pour soulager la constipation due aux opioïdes et se sont donné une injection en moyenne une fois tous les 3 jours. Par conséquent, le traitement par le MNTX SC sera de courte durée.

Toxicité sur la reproduction et le développement

La fertilité et la reproduction en général ont été évaluées chez des rats après l'administration SC de 0, 5, 25 ou 150 mg/kg/jour de MNTX. Les effets indésirables liés au MNTX comprenaient des tremblements, une réduction de l'activité motrice ainsi qu'un changement de couleur et des croûtes aux points d'injection. Une réduction du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, une réduction de la quantité de sperme dans les vésicules

séminales, une augmentation du nombre de jours avant l'accouplement et une légère diminution du taux de fertilité sont d'autres effets liés au MNTX, qui sont apparus à 150 mg/kg/jour. Le MNTX n'a pas été relié à des effets sur les nombres moyens de corps jaunes, d'implantations, de petits ou d'embryons viables ou non viables, ni sur l'apparence du placenta. La DSENO pour la fertilité et la performance de reproduction était de 25 mg/kg/jour chez le rat.

Dans le cadre d'une étude sur la toxicité du MNTX IV sur le développement du rat, des rates gravides recevant 25 mg/kg/jour ont présenté des observations cliniques indésirables et sont décédées; la DSENO maternelle était donc de 5 mg/kg/jour. Le composé n'a été relié à aucun effet sur les paramètres de l'hystérotomie ni sur les malformations externes, viscérales ou squelettiques; la DSENO sur le développement des fœtus était donc de 25 mg/kg/jour.

Dans une étude sur la toxicité du MNTX IV sur le développement du lapin, des lapines gravides recevant 8 mg/kg/jour ou plus sont décédées; la DSENO maternelle était donc de 1 mg/kg/jour. Le nombre de fœtus, la répartition des sexes, le poids des fœtus ainsi que le développement squelettique, viscéral et morphologique macroscopique n'étaient pas influencés par le MNTX; la DSENO pour le développement fœtal était donc de 16 mg/kg/jour ou plus.

Dans une étude de toxicité sur le développement et de toxicité péri- et postnatale menée chez des rates, une toxicité maternelle caractérisée par la mortalité, des observations cliniques indésirables et une réduction temporaire du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire est apparue à 150/100 mg/kg/jour (la posologie étudiée la plus élevée). On n'a constaté aucun effet sur la capacité de mettre bas ou de maintenir une portée à cette posologie toxique pour les mères. La DSENO pour les femelles de la génération F₀ était de 25 mg/kg/jour. La croissance et le développement physique, sensoriel, comportemental et reproducteur de la génération F₁ n'ont pas été modifiés par le MNTX, mais le poids des petits était réduit pendant toute la période précédant le sevrage à 150/100 mg/kg/jour. Par conséquent, la DSENO pour la génération F₁ était de 25 mg/kg/jour.

Aucun signe de mutagenèse n'a été constaté durant ces études précliniques de toxicité sur la reproduction et le développement.

Tolérance locale

Des études particulières sur la tolérance locale au MNTX n'ont pas été menées. Par contre, l'administration SC répétée de 100 mg/kg/jour ou plus à des rats a donné lieu à un changement de couleur, à la formation d'une croûte ou à la nécrose au point d'injection. Ces effets n'ont pas été observés après l'administration répétée de doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour de MNTX.

BIBLIOGRAPHIE

1. Foss JF, O'Connor MF, Yuan CS, Murphy M, Moss J, Roizen MF. Safety and tolerance of méthyl-naltrexone in healthy humans: a randomized, placebo-controlled, intravenous, ascending-dose, pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1997;37(1):25-30.
2. Tavani A, Bianchi G, Ferretti P, Manara L. Morphine is most effective on gastrointestinal propulsion in rats by the intraperitoneal route: evidence for local action. *Life Sci* 1980;27: 2211-2217.
3. Manara L, Bianchi G, Ferretti P, Tavani A. Inhibition of gastrointestinal transit by morphine in rats results primarily from direct drug action on gut opioid sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:945-949.
4. Yuan, C-S, Foss JF, O'Connor M. Méthyl-naltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:367-372.
5. Jacobson AE. Annual report: Biological evaluation of compounds for their dependence liability. IV Drug testing program of the Committee on Problems of Drug Dependence, Inc. (1980). Problems of Drug Dependence, 1980: Proceedings of the Annual Scientific Meeting (42nd). Rockville, MD. National Institute on Drug Abuse; 1981;287-296.
6. Valentino RJ, Herling S, Woods JH, Medzihradsky F, Merz H. Quaternary naltrexone: evidence for the central mediation of discriminative stimulus effects of narcotic agonists and antagonists. *J Pharmacol Exp Therap* 1981;217:652-659.
7. Yuan CS, Foss JF, Moss J. Effects of methyl-naltrexone on morphine-induced inhibition of contraction in isolated guinea-pig ileum and human intestine. *Eur J Pharmacol* 1995;276:107-111.
8. Yuan CS, Foss JF. Gastric effects of methyl-naltrexone on mu, kappa, and delta opioid agonists induced brainstem unitary responses. *Neuropharmacol* 1999;38:425-432.
9. Bianchi G, Fiocchi R, Tavani A, Manara L. Quaternary narcotic antagonists' relative ability to prevent antinociception and gastrointestinal transit inhibition in morphine-treated rats as an index of peripheral selectivity. *Life Sci* 1982;30:1875-1883.
10. Gmerek DE, Cowan A, Woods JH. Independent central and peripheral mediation of morphine-induced inhibition of gastrointestinal transit in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 1986;236:8-13.

11. Russell J, Bass P, Goldberg LI, Schuster CR, Merz H. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol* 1982;78:255-261.
12. Foss JF, Bass AS, Goldberg LI. Dose-related antagonism of the emetic effect of morphine by methylnaltrexone in dogs. *J Clin Pharmacol* 1993;33:747-751.
13. Aung HH, Mehendale SR, Xie JT, Moss J, Yuan CS. Methylnaltrexone prevents morphine-induced kaolin intake in the rat. *Life Sci* 2004;74:2685-2691.
14. Foss JF, Orelind E, Goldberg LI. Effects of methylnaltrexone on morphine-induced cough suppression in guinea pigs. *Life Sci* 1996;59:L235-L238.
15. Brown DR, Robertson MJ, Goldberg LI. Reversal of morphine-induced catalepsy in the rat by narcotic antagonists and their quaternary derivatives. *Neuropharmacol* 1983;22:317-321.
16. Ramabadran K. Effects of N-methylnaloxone and N-methylnaltrexone on nociception and precipitated abstinence in mice. *Life Sci* 1982;31:1253-1256.
17. Schreier WA, Burks TF. Central regulation of intestinal function: Morphine withdrawal diarrhea. *Proc West Pharmacol* 1982;25:151-154.
18. Woods JH, Medzihradsky F, Smith CB, Young AM, Swain HH. Annual report: Evaluation of new compounds for opioid activity (1980). Problems of Drug Dependence, 1980: Proceedings of the Annual Scientific Meeting (42nd). Rockville, MD. National Institute on Drug Abuse. 1981, pp. 327-366.
19. Barker IK, Van Dreumel AA, Palmer N. The Alimentary System. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, eds. Pathology of Domestic Animals. San Diego, Ca: Academic Press, Inc.; 1993:1-318.
20. Melli G, Folli G, Mazzei D, Vitolo E, Sacchi A. Shock organ and shock tissue in various animal species. *Acta Allergologica* 1963;XVIII:188-210.
21. Hussain SN, Roussos C. Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxic shock in dogs. *J Appl Physiol* 1985;59:1802-1808.
22. Schoenberg MH, Lundberg C, Gerdin B, Smedegård G, Messmer K, Arfors KE. Hemorrhagic shock in the dog II. Studies on central hemodynamics and regional blood flow. *Research in Experimental Medicine* 1985;185(6):469-482.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR – FLACONS

Pr RELISTOR^{MD} Bromure de méthylaltréxone injectable (pour administration sous-cutanée)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de RELISTOR pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur RELISTOR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

RELISTOR traite la constipation causée par des médicaments d'ordonnance contre la douleur appelés opioïdes. Si votre laxatif n'est pas assez efficace, RELISTOR devrait être utilisé en plus de votre laxatif.

Dans les cas où RELISTOR est efficace, les patients peuvent aller à la selle 30 minutes ou plus après l'injection. Vous devriez donc rester près des toilettes après votre injection.

Effets de ce médicament

RELISTOR est un antagoniste des récepteurs opioïdes périphériques. Autrement dit, RELISTOR empêche les opioïdes de se fixer sur des récepteurs dans le tube digestif et contribue ainsi à réduire la constipation.

RELISTOR réduit la constipation causée par les opioïdes. Il ne réduit pas leur effet analgésique (qui soulage la douleur).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre ce médicament :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au bromure de méthylaltréxone ou à un autre ingrédient du produit (voir la liste des ingrédients non médicamenteux ci-dessous);
- si on sait ou si on suspecte que vous présentez un abdomen aigu ou une obstruction intestinale mécanique (une tumeur ou un fécalome, par exemple).

Ingrédient médicamenteux

Bromure de méthylaltréxone

Ingrédients non médicamenteux importants

Les ingrédients non médicamenteux sont le calcium édétate de sodium, le chlorhydrate de glycine, le chlorure de sodium et l'eau stérile pour injection.

Formes posologiques

RELISTOR est une solution injectée sous la peau.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de commencer le traitement par RELISTOR, dites à votre professionnel de la santé :

- Toutes vos maladies;
- Tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, même ceux qui ne vous ont pas été prescrits par un professionnel de la santé;
- Si vous avez des problèmes de rein;
- Si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse, car les effets de RELISTOR chez la femme enceinte sont inconnus;
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, car on ignore si RELISTOR passe dans le lait maternel humain.
- Si on sait ou si on suspecte que vous présentez des lésions du tube digestif.

Durant le traitement par RELISTOR :

- Si vous avez une diarrhée grave ou persistante durant le traitement par RELISTOR, arrêtez de prendre RELISTOR et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- En cas d'apparition de symptômes abdominaux graves et persistants et/ou d'aggravation de symptômes abdominaux existants, arrêtez de prendre RELISTOR et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.
- Si des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements persistants apparaissent ou s'aggravent, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Si vous devenez enceinte, consultez votre professionnel de la santé à propos de RELISTOR.
- Si vous cessez de prendre votre médicament analgésique d'ordonnance, consultez votre professionnel de la santé avant de continuer de prendre RELISTOR.

- Sauf si votre professionnel de la santé vous dit le contraire, continuez de prendre vos autres médicaments contre la constipation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez le dire à votre professionnel de la santé si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, qu'ils vous aient été prescrits ou non.

Sauf si votre professionnel de la santé vous dit le contraire, continuez de prendre vos autres médicaments contre la constipation.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

RELISTOR est une solution aqueuse, stérile, limpide, incolore ou jaune pâle. Avant de l'utiliser, inspectez le flacon. S'il y a la moindre particule solide dans la solution ou si la solution a changé de couleur, jetez-la et utilisez un autre flacon.

Dose habituelle pour adultes

La dose recommandée de RELISTOR est, selon le poids, de 8 mg ou 12 mg tous les deux jours, conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Voir le tableau suivant pour déterminer le volume d'injection qui vous convient.

Poids du patient		Volume d'injection	Dose totale
Livres	Kilogrammes		
de 73 à moins de 84	de 33 à moins de 38	0,3 mL	6 mg
de 84 à moins de 136	de 38 à moins de 62	0,4 mL	8 mg
de 136 à 251	de 62 à 114	0,6 mL	12 mg
de 252 à 277	de 115 à 126	0,9 mL	18 mg

Si votre poids ne fait pas partie de ces intervalles, votre professionnel de la santé calculera votre dose.

Si vous avez des problèmes de rein, votre professionnel de la santé calculera la dose qui vous convient.

Si aucune amélioration n'apparaît en une semaine, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Surdose

- Si vous avez pris plus de RELISTOR que vous ne le devriez (en en injectant trop en une fois ou en l'injectant trop

souvent), communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé (p. ex. votre médecin), le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

- Ayez une boîte du médicament à portée de la main, même si elle est vide.

Dose oubliée

Sans objet

Instructions pour le bromure de méthylaltréxone qui s'administre avec une seringue ordinaire (Remarque : Dans ce cas, la seringue n'est pas fournie avec le flacon.)

Introduction

Les instructions qui suivent expliquent comment préparer et injecter RELISTOR correctement lorsque vous utilisez un flacon avec une seringue ordinaire.

Voici les étapes de l'administration du médicament :

Étape 1 : Préparation de l'injection

Étape 2 : Préparation de la seringue

Étape 3 : Choix et préparation du point d'injection

Étape 4 : Injection du bromure de méthylaltréxone

Étape 5 : Élimination du matériel

Avant de commencer, veuillez lire les instructions et assurez-vous de les comprendre parfaitement. Si vous avez quelque question que ce soit, adressez-vous à votre professionnel de la santé. Assemblez le matériel dont vous aurez besoin pour l'injection :

- un flacon de bromure de méthylaltréxone;
- une seringue de 1 mL munie d'une aiguille de calibre 27 pour injection sous-cutanée;
- deux tampons d'alcool;
- un tampon d'ouate ou de gaze;
- un pansement adhésif.

Remarques importantes :

- **N'employez que les seringues et les aiguilles recommandées par votre professionnel de la santé.**
- **Le flacon ne doit servir qu'une seule fois même s'il reste encore de la solution dans celui-ci.**
- **Les seringues et les aiguilles ne doivent pas être réutilisées.**
- **Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille, afin d'éviter**

tout risque de vous piquer accidentellement.

Étape 1 : Préparation de l'injection

1. Installez-vous dans un endroit tranquille, où se trouve un plan de travail propre et bien éclairé.
2. Avant de préparer l'injection, lavez-vous les mains avec de l'eau chaude savonneuse.
3. Examinez le flacon de RELISTOR (Figure 1). La solution doit être claire, incolore ou jaune pâle et ne doit pas contenir de particules. N'utilisez pas le flacon si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans l'aspect de la solution et communiquez avec votre professionnel de la santé.



Figure 1

Étape 2 : Préparation de la seringue

1. Enlevez le capuchon protecteur du flacon de RELISTOR (Figure 2).



Figure 2

2. Essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon d'alcool (Figure 3).



Figure 3

3. Tenez fermement le cylindre de la seringue et enlevez le

capuchon de l'aiguille en le tirant (Figure 4). Ne touchez pas à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit.

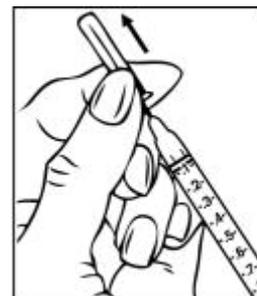


Figure 4

4. Introduisez l'aiguille verticalement dans le bouchon en caoutchouc du flacon de RELISTOR (Figure 5). Ne l'introduisez pas à un angle, car elle pourrait plier ou se briser. Vous sentirez une légère résistance pendant qu'elle traversera le bouchon.



Figure 5

5. Poussez doucement le piston jusqu'à ce l'air soit sorti de la seringue et injecté dans le flacon (Figure 6).

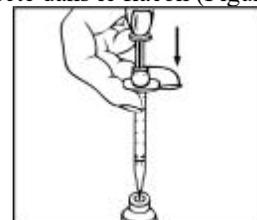


Figure 6

6. Sans sortir l'aiguille, tournez le flacon et la seringue à l'envers. Tenez la seringue à la hauteur des yeux et assurez-vous que la pointe de l'aiguille baigne dans la solution. Tirez lentement le piston (Figure 7) jusqu'à la ligne qui correspond à la dose que le médecin vous a prescrite. Chez la plupart des patients, il s'agit de la ligne qui indique 0,4 mL (correspondant à la dose de 8 mg) ou de la ligne qui indique 0,6 mL (correspondant à la dose de 12 mg).



Figure 7

7. Sans retirer l'aiguille du flacon, tapotez doucement le côté de la seringue pour faire monter les bulles d'air vers le haut de la seringue. (Figure 8).

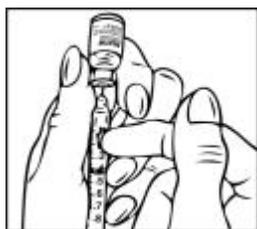


Figure 8

8. Poussez lentement le piston jusqu'à ce que toutes les bulles d'air soient sorties de la seringue (Figure 9).



Figure 9

9. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille baigne dans la solution. Tirez lentement le piston pour aspirer la bonne quantité de solution dans la seringue (Figure 10).

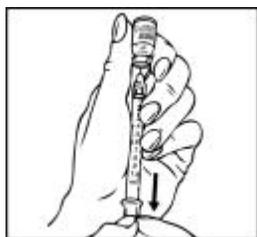


Figure 10

Assurez-vous que la seringue contient la bonne quantité de RELISTOR.

Remarque : Il se peut qu'une petite bulle d'air reste dans la seringue; ce n'est pas grave, car cela ne modifie pas la dose de médicament que contient la seringue.

10. Retirez lentement l'aiguille du flacon (ne touchez pas à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit). Jetez le médicament qui reste dans le flacon de façon sécuritaire. Voir l'étape 5.

Étape 3 : Choix et préparation du point d'injection

1. Choisissez un point d'injection : abdomen, cuisse ou haut du bras (voyez les parties ombrées illustrées aux Figures 11 et 12). Évitez de faire les injections au même endroit chaque fois (faites la rotation des points d'injection). Ne faites pas d'injection là où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Évitez les cicatrices et les vergetures.

Figure 11. Abdomen ou cuisse – Servez-vous de ces points si vous vous donnez vous-même l'injection ou si vous la donnez à quelqu'un d'autre.

Figure 12. Haut du bras – Servez-vous de ce point seulement lorsque vous donnez l'injection à quelqu'un d'autre.

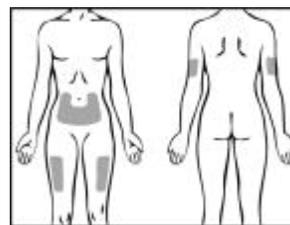


Figure 11

Figure 12

2. Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool et laissez le point sécher à l'air. Ne touchez plus à cet endroit avant de faire l'injection (Figure 13).



Figure 13

Étape 4 : Injection du bromure de méthylaltréxone

1. Pincez la peau autour du point d'injection comme on vous l'a montré (Figure 14).



Figure 14

2. Enfoncez l'aiguille complètement dans la peau à un angle de 45 degrés, d'un mouvement rapide comme si c'était une fléchette (Figure 15).



Figure 15

3. Relâchez la peau et poussez lentement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide (Figure 16).



Figure 16

4. Une fois la seringue vide, retirez rapidement l'aiguille de la peau en faisant bien attention de garder le même angle. Le point d'injection pourrait saigner un peu.
5. Vous pouvez appliquer un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection (Figure 17). Ne le frottez pas. Si nécessaire, vous pouvez mettre un pansement adhésif.



Figure 17

Étape 5 : Élimination du matériel

- Ne réutilisez **jamais** une seringue ou une aiguille.

- Ne remettez **jamais** le capuchon sur l'aiguille.
- La seringue, l'aiguille et le flacon usagés doivent être placés dans un contenant non perforable qui se ferme, tel qu'un contenant pour objets tranchants (comme un contenant rouge pour objets contaminés), un contenant en plastique dur (comme une bouteille de détergent) ou un contenant en métal (comme une boîte à café vide). Demandez à votre professionnel de la santé quoi faire avec ce contenant quand il sera plein. Il pourrait y avoir des règlements municipaux ou provinciaux sur l'élimination des seringues et des aiguilles usagées.

Si vous avez la moindre question, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, RELISTOR peut causer des effets secondaires, mais les patients n'en ont pas tous.

Voici les effets secondaires les plus fréquents de RELISTOR : douleurs abdominales (au ventre), gaz, nausées, étourdissements, diarrhée, douleur au point d'injection, vomissements, fatigue, somnolence, fièvre et hyperhidrose (transpiration excessive).

D'autres effets secondaires sont possibles pendant le traitement par RELISTOR.

Si un effet secondaire quelconque persiste ou s'aggrave, ou si vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans ce dépliant-ci, communiquez avec votre professionnel de la santé.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez les flacons à la température ambiante, entre 20 et 25 °C, des variations dans l'intervalle de 15 à 30 °C étant permises. Protégez RELISTOR contre le gel et la lumière jusqu'au moment de son utilisation.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec Valeant Pharmaceuticals North America, LLC, au 1-800-321-4576 ou en visitant le site <http://www.relistor.com>.

Salix Pharmaceuticals, une division de Valeant Pharmaceuticals North America, LLC, a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 25 juillet 2018

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé associé à l'emploi de produits de santé au programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- par Internet : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone sans frais : 1-866-234-2345
- en faisant parvenir un formulaire de déclaration de Canada Vigilance :
 - par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives sur la façon de déclarer les effets indésirables se trouvent sur le site MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.*

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR – FLACON ET SERINGUE MUNIE
D'UNE AIGUILLE RÉTRACTABLE DANS UNE
BARQUETTE**

**Pr RELISTOR^{MD}
Bromure de méthylaltréxone injectable
(pour administration sous-cutanée)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de RELISTOR pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur RELISTOR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

RELISTOR traite la constipation causée par des médicaments d'ordonnance contre la douleur appelés opioïdes. Si votre laxatif n'est pas assez efficace, RELISTOR devrait être utilisé en plus de votre laxatif.

Dans les cas où RELISTOR est efficace, les patients peuvent aller à la selle 30 minutes ou plus après l'injection. Vous devriez donc rester près des toilettes après votre injection.

Effets de ce médicament

RELISTOR est un antagoniste des récepteurs opioïdes périphériques. Autrement dit, RELISTOR empêche les opioïdes de se fixer sur des récepteurs dans le tube digestif et contribue ainsi à réduire la constipation.

RELISTOR réduit la constipation causée par les opioïdes. Il ne réduit pas leur effet analgésique (qui soulage la douleur).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre ce médicament :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au bromure de méthylaltréxone ou à un autre ingrédient du produit (voir la liste des ingrédients non médicamenteux ci-dessous);
- si on sait ou si on suspecte que vous présentez un abdomen aigu ou une obstruction intestinale mécanique (une tumeur ou un fécalome, par exemple).

Ingrédient médicamenteux

Bromure de méthylaltréxone

Ingrédients non médicamenteux importants

Les ingrédients non médicamenteux sont le calcium édétate de sodium, le chlorhydrate de glycine, le chlorure de sodium et l'eau stérile pour injection.

Formes posologiques

RELISTOR est une solution injectée sous la peau.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de commencer le traitement par RELISTOR, dites à votre professionnel de la santé :

- Toutes vos maladies;
- Tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, même ceux qui ne vous ont pas été prescrits par un professionnel de la santé;
- Si vous avez des problèmes de rein;
- Si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse, car les effets de RELISTOR chez la femme enceinte sont inconnus;
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, car on ignore si RELISTOR passe dans le lait maternel humain.
- Si on sait ou si on suspecte que vous présentez des lésions du tube digestif.

Durant le traitement par RELISTOR :

- Si vous avez une diarrhée grave ou persistante durant le traitement par RELISTOR, arrêtez de prendre RELISTOR et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- En cas d'apparition de symptômes abdominaux graves et persistants et/ou d'aggravation de symptômes abdominaux existants, arrêtez de prendre RELISTOR et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.
- Si des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements persistants apparaissent ou s'aggravent, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Si vous devenez enceinte, consultez votre professionnel de la santé à propos de RELISTOR.
- Si vous cessez de prendre votre médicament analgésique d'ordonnance, consultez votre professionnel de la santé avant de continuer de prendre RELISTOR.

- Sauf si votre professionnel de la santé vous dit le contraire, continuez de prendre vos autres médicaments contre la constipation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez le dire à votre professionnel de la santé si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, qu'ils vous aient été prescrits ou non.

Sauf si votre professionnel de la santé vous dit le contraire, continuez de prendre vos autres médicaments contre la constipation.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

RELISTOR est une solution aqueuse, stérile, limpide, incolore ou jaune pâle. Avant de l'utiliser, inspectez le flacon. S'il y a la moindre particule solide dans la solution ou si la solution a changé de couleur, jetez-la et utilisez un autre flacon.

Dose habituelle pour adultes

La dose recommandée de RELISTOR est, selon le poids, de 8 mg ou 12 mg tous les deux jours, conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Voir le tableau suivant pour déterminer le volume d'injection qui vous convient.

Poids du patient		Volume d'injection	Dose totale
Livres	Kilogrammes		
de 73 à moins de 84	de 33 à moins de 38	0,3 mL	6 mg
de 84 à moins de 136	de 38 à moins de 62	0,4 mL	8 mg
de 136 à 251	de 62 à 114	0,6 mL	12 mg
de 252 à 277	de 115 à 126	0,9 mL	18 mg

Si votre poids ne fait pas partie de ces intervalles, votre professionnel de la santé calculera votre dose.

Si vous avez des problèmes de rein, votre professionnel de la santé calculera la dose qui vous convient.

Si aucune amélioration n'apparaît en une semaine, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Surdose

- Si vous avez pris plus de RELISTOR que vous ne le devriez

(en en injectant trop en une fois ou en l'injectant trop souvent), communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé (p. ex. votre médecin), le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

- Ayez une boîte du médicament à portée de la main, même si elle est vide.

Dose oubliée

Sans objet

Instructions pour l'administration du bromure de méthylaltréxone offert dans une barquette contenant un flacon et une seringue munie d'une aiguille rétractable

Introduction

Les instructions qui suivent expliquent comment préparer et injecter RELISTOR correctement lorsque vous utilisez une barquette de RELISTOR contenant une seringue munie d'une aiguille rétractable. Une aiguille rétractable est une aiguille qui rentre dans la seringue après utilisation, ce qui prévient les piqûres accidentelles.

Voici les étapes de l'administration du médicament :

Étape 1 : Préparation de l'injection

Étape 2 : Préparation de la seringue

Étape 3 : Choix et préparation du point d'injection

Étape 4 : Injection du bromure de méthylaltréxone

Étape 5 : Élimination du matériel

Avant de commencer, veuillez lire les instructions et assurez-vous de les comprendre parfaitement, puis jetez un coup d'œil au matériel qui est contenu dans la barquette RELISTOR et dont vous aurez besoin pour l'injection. Si vous avez quelque question que ce soit, adressez-vous à votre professionnel de la santé. La barquette contient :

- un flacon de RELISTOR;
- une seringue de 1 mL munie d'une aiguille rétractable (VanishPoint®);
- deux tampons d'alcool.

En outre, vous aurez besoin d'un tampon d'ouate ou de gaze et, possiblement, d'un pansement adhésif.

Remarque : La notice d'emballage et les renseignements pour le consommateur sont insérés dans la boîte contenant

le produit et non dans la barquette.

Remarques importantes :

- Le flacon ne doit servir qu'une seule fois même s'il reste encore de la solution dans celui-ci.
- Les seringues et les aiguilles ne doivent pas être réutilisées.
- Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille, afin d'éviter tout risque de vous piquer accidentellement.

Étape 1 : Préparation de l'injection

1. Installez-vous dans un endroit tranquille, où se trouve un plan de travail propre et bien éclairé.
2. Avant de préparer l'injection, lavez-vous les mains avec de l'eau chaude savonneuse.
3. Examinez le flacon de RELISTOR (Figure 1). La solution doit être claire, incolore ou jaune pâle et ne doit pas contenir de particules. N'utilisez pas le flacon si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans l'aspect de la solution et communiquez avec votre professionnel de la santé.



Figure 1

Étape 2 : Préparation de la seringue

1. Enlevez le capuchon protecteur du flacon de RELISTOR (Figure 2).



Figure 2

2. Essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon d'alcool (Figure 3).



Figure 3

3. Tenez fermement le cylindre de la seringue et enlevez le capuchon de l'aiguille en le tirant (Figure 4). Ne touchez pas à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit.

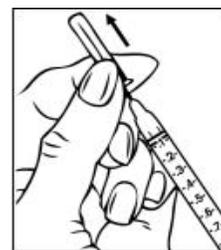


Figure 4

4. Tirez lentement le piston de la seringue jusqu'à la ligne qui correspond à la dose que votre professionnel de la santé vous a prescrite (Figure 5). Chez la plupart des patients, il s'agit de la ligne qui indique 0,4 mL (correspondant à la dose de 8 mg) ou de la ligne qui indique 0,6 mL (correspondant à la dose de 12 mg).



Figure 5

5. Introduisez l'aiguille verticalement dans le bouchon en caoutchouc du flacon de RELISTOR (Figure 6). Ne l'introduisez pas à un angle, car elle pourrait plier ou se briser. Vous sentirez une légère résistance pendant qu'elle traversera le bouchon.



Figure 6

6. Poussez doucement le piston jusqu'à ce que vous sentiez une résistance et que l'air soit sorti de la seringue et injecté dans le flacon (Figure 7). Ne dépassez pas le point de résistance sinon l'aiguille se rétracte (disparaît) dans le cylindre de la seringue. Si cela arrive, jetez le produit et recommencez avec un nouveau flacon et une nouvelle seringue.

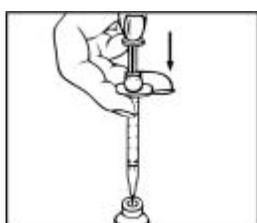


Figure 7

7. Sans sortir l'aiguille, tournez le flacon et la seringue à l'envers. Tenez la seringue à la hauteur des yeux et assurez-vous que la pointe de l'aiguille baigne dans la solution. Tirez lentement le piston (Figure 8) jusqu'à la ligne qui correspond à la dose que le médecin vous a prescrite; habituellement, il s'agit de la marque de 0,4 mL (qui correspond à la dose de 8 mg) ou de 0,6 mL (qui correspond à la dose de 12 mg).



Figure 8

8. Il restera peut-être de la solution ou des bulles dans le flacon quand la seringue sera remplie. C'est normal. Sans retirer l'aiguille du flacon, tapotez doucement la seringue pour faire monter les bulles d'air vers le haut de la seringue. (Figure 9).

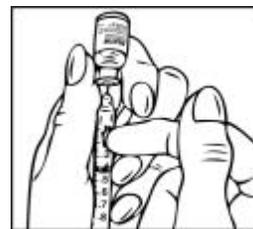


Figure 9

9. Poussez lentement le piston jusqu'à ce que toutes les bulles d'air soient sorties de la seringue (Figure 10).

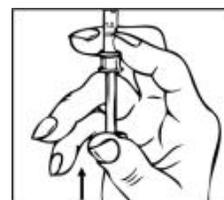


Figure 10

10. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille baigne dans la solution. Tirez lentement le piston pour aspirer la bonne quantité de solution dans la seringue (Figure 11).



Figure 11

Assurez-vous que la seringue contient la bonne quantité de RELISTOR.

Remarque : Il se peut qu'une petite bulle d'air reste dans la seringue; ce n'est pas grave, car cela ne modifie pas la dose de médicament que contient la seringue.

11. Retirez lentement l'aiguille du flacon (ne touchez pas à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit). Jetez le médicament qui reste dans le flacon de façon sécuritaire. Voir l'étape 5.

Étape 3 : Choix et préparation du point d'injection

1. Choisissez un point d'injection : abdomen, cuisse ou haut du bras (voyez les parties ombrées illustrées aux Figures 12 et

13). Évitez de faire les injections au même endroit chaque fois (faites la rotation des points d'injection). Ne faites pas d'injection là où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Évitez les cicatrices et les vergetures.

Figure 12. Abdomen ou cuisse – Servez-vous de ces points si vous vous donnez vous-même l'injection ou si vous la donnez à quelqu'un d'autre.

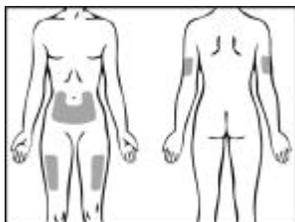


Figure 12

Figure 13

2. Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool et laissez le point sécher à l'air. Ne touchez plus à cet endroit avant de faire l'injection (Figure 14).



Figure 14

Étape 4 : Injection du bromure de méthylaltréxone

1. Pincez la peau autour du point d'injection comme on vous l'a montré (Figure 15).



Figure 15

2. Enfoncez l'aiguille complètement dans la peau à un angle de 45 degrés, d'un mouvement rapide comme si c'était une fléchette (Figure 16).



Figure 16

3. Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau et poussez lentement le piston jusqu'au bout pour injecter RELISTOR.

4. Lorsque vous entendrez un clic, vous saurez que tout le contenu de la seringue a été injecté; l'aiguille rentre alors automatiquement dans la seringue. Ce bruit signifie que l'aiguille (Figure 17) a disparu dans le cylindre de la seringue (Figure 18).

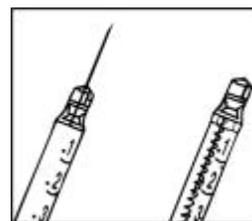


Figure 17

Figure 18

5. Le point d'injection pourrait saigner un peu. Vous pouvez appliquer un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection (Figure 19). Ne le frottez pas. Si nécessaire, vous pouvez mettre un pansement.



Figure 19

Étape 5 : Élimination du matériel

- Ne réutilisez **jamais** une seringue ou une aiguille.
- Ne remettez **jamais** le capuchon d'une aiguille.
- La seringue, l'aiguille et le flacon usagés doivent être placés dans un contenant non perforable qui se ferme, tel qu'un contenant pour objets tranchants (comme un contenant rouge pour objets contaminés), un contenant en plastique dur (comme une bouteille de détergent) ou un

contenant en métal (comme une boîte à café vide).
Demandez à votre professionnel de la santé quoi faire
avec ce contenant quand il sera plein. Il pourrait y avoir
des règlements municipaux ou provinciaux sur
l'élimination des seringues et des aiguilles usagées.

**Si vous avez la moindre question, adressez-vous à votre
professionnel de la santé ou à votre pharmacien.**

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, RELISTOR peut causer des effets
secondaires, mais les patients n'en ont pas tous.

**Voici les effets secondaires les plus fréquents de
RELISTOR :** douleurs abdominales (au ventre), gaz, nausées,
étourdissements, diarrhée, douleur au point d'injection,
vomissements, fatigue, somnolence, fièvre et hyperhidrose
(transpiration excessive).

D'autres effets secondaires sont possibles pendant le traitement
par RELISTOR.

Si un effet secondaire quelconque persiste ou s'aggrave, ou si
vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans ce
dépliant-ci, communiquez avec votre professionnel de la santé.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez les flacons à la température ambiante, entre 20 et
25 °C, des variations dans l'intervalle de 15 à 30 °C étant
permises. Protégez RELISTOR contre le gel et la lumière
jusqu'au moment de son utilisation.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète
du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé,
en communiquant avec Valeant Pharmaceuticals North
America, LLC, au 1-800-321-4576 ou en visitant le site
<http://www.relistor.com>.

Salix Pharmaceuticals, une division de Valeant Pharmaceuticals
North America, LLC, a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 25 juillet 2018

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé associé à
l'emploi de produits de santé au programme Canada Vigilance
par l'un des trois moyens suivants :

- par Internet : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone sans frais : 1-866-234-2345
- en faisant parvenir un formulaire de déclaration de Canada
Vigilance :
 - par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de
Canada Vigilance et les directives sur la façon de déclarer les
effets indésirables se trouvent sur le site MedEffet^{MC} Canada, à
l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Si vous avez besoin de renseignements sur le
traitement des effets indésirables, veuillez consulter votre
professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne
prodigue pas de conseils médicaux.*

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR – SERINGUE PRÉREMPLIE

Pr RELISTOR^{MD}
Bromure de méthylaltréxone injectable
(pour administration sous-cutanée)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de RELISTOR pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur RELISTOR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

RELISTOR traite la constipation causée par des médicaments d'ordonnance contre la douleur appelés opioïdes. Si votre laxatif n'est pas assez efficace, RELISTOR devrait être utilisé en plus de votre laxatif.

Dans les cas où RELISTOR est efficace, les patients peuvent aller à la selle 30 minutes ou plus après l'injection. Vous devriez donc rester près des toilettes après votre injection.

Effets de ce médicament

RELISTOR est un antagoniste des récepteurs opioïdes périphériques. Autrement dit, RELISTOR empêche les opioïdes de se fixer sur des récepteurs dans le tube digestif et contribue ainsi à réduire la constipation.

RELISTOR réduit la constipation causée par les opioïdes. Il ne réduit pas leur effet analgésique (qui soulage la douleur).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre ce médicament :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au bromure de méthylaltréxone ou à un autre ingrédient du produit (voir la liste des ingrédients non médicamenteux ci-dessous);
- si on sait ou si on suspecte que vous présentez un abdomen aigu ou une obstruction intestinale mécanique (une tumeur ou un fécalome, par exemple).

Ingrédient médicamenteux

Bromure de méthylaltréxone

Ingrédients non médicamenteux importants

Les ingrédients non médicamenteux sont le calcium édétate de sodium, le chlorhydrate de glycine, le chlorure de sodium et l'eau stérile pour injection.

Formes posologiques

RELISTOR est une solution injectée sous la peau.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de commencer le traitement par RELISTOR, dites à votre professionnel de la santé :

- Toutes vos maladies;
- Tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, même ceux qui ne vous ont pas été prescrits par un professionnel de la santé;
- Si vous avez des problèmes de rein;
- Si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse, car les effets de RELISTOR chez la femme enceinte sont inconnus;
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, car on ignore si RELISTOR passe dans le lait maternel humain.
- Si on sait ou si on suspecte que vous présentez des lésions du tube digestif.

Durant le traitement par RELISTOR :

- Si vous avez une diarrhée grave ou persistante durant le traitement par RELISTOR, arrêtez de prendre RELISTOR et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- En cas d'apparition de symptômes abdominaux graves et persistants et/ou d'aggravation de symptômes abdominaux existants, arrêtez de prendre RELISTOR et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.
- Si des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements persistants apparaissent ou s'aggravent, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Si vous devenez enceinte, consultez votre professionnel de la santé à propos de RELISTOR.
- Si vous cessez de prendre votre médicament analgésique d'ordonnance, consultez votre professionnel de la santé avant de continuer de prendre RELISTOR.
- Sauf si votre professionnel de la santé vous dit le contraire, continuez de prendre vos autres médicaments contre la constipation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez le dire à votre professionnel de la santé si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, qu'ils vous aient été prescrits ou non.

Sauf si votre professionnel de la santé vous dit le contraire, continuez de prendre vos autres médicaments contre la constipation.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

RELISTOR est une solution aqueuse, stérile, limpide, incolore ou jaune pâle. Avant de l'utiliser, inspectez le flacon. S'il y a la moindre particule solide dans la solution ou si la solution a changé de couleur, jetez-la et utilisez un autre flacon.

Dose habituelle pour adultes

La dose recommandée de RELISTOR est, selon le poids, de 8 mg ou 12 mg tous les deux jours, conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Voir le tableau suivant pour déterminer le volume d'injection qui vous convient.

Poids du patient		Volume d'injection	Dose totale
Livres	Kilogrammes		
de 73 à moins de 84	de 33 à moins de 38	0,3 mL	6 mg
de 84 à moins de 136	de 38 à moins de 62	0,4 mL	8 mg
de 136 à 251	de 62 à 114	0,6 mL	12 mg
de 252 à 277	de 115 à 126	0,9 mL	18 mg

Si votre poids ne fait pas partie de ces intervalles, votre professionnel de la santé calculera votre dose.

Si vous avez des problèmes de rein, votre professionnel de la santé calculera la dose qui vous convient.

Si aucune amélioration n'apparaît en une semaine, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Surdose

- Si vous avez pris plus de RELISTOR que vous ne le devriez (en injectant trop en une fois ou en l'injectant trop souvent), communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé (p. ex. votre médecin), le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région,

même si vous ne ressentez aucun symptôme.

- Ayez une boîte du médicament à portée de la main, même si elle est vide.

Dose oubliée

Sans objet

Instructions pour l'administration de RELISTOR à l'aide d'une seringue préremplie.

Introduction

Les instructions qui suivent expliquent comment préparer et injecter RELISTOR correctement lorsque vous utilisez une seringue préremplie.

Voici les étapes de l'administration du médicament :

- Étape 1 : Préparation de l'injection**
- Étape 2 : Préparation de la seringue**
- Étape 3 : Choix et préparation du point d'injection**
- Étape 4 : Injection de RELISTOR à l'aide de la seringue préremplie**
- Étape 5 : Élimination du matériel**

Avant de commencer, veuillez lire les instructions et assurez-vous de les comprendre parfaitement. Si vous avez quelque question que ce soit, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Assemblez le matériel dont vous aurez besoin pour l'injection :

- une seringue préremplie de bromure de méthylaltréxone;
- deux tampons d'alcool;
- un tampon d'ouate ou de gaze;
- un pansement adhésif.

Remarques importantes :

N'employez la seringue préremplie qu'une seule fois même s'il reste encore de la solution dedans.

Une fois utilisée, jetez la seringue de façon sécuritaire (voir l'étape 5).

Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille, afin d'éviter tout risque de vous piquer accidentellement.

Étape 1 : Préparation de l'injection

1. Installez-vous dans un endroit tranquille, où se trouve un plan de travail propre et bien éclairé.

2. Avant de préparer l'injection, lavez-vous les mains avec de l'eau chaude savonneuse.
3. Examinez la seringue préremplie de RELISTOR (Figure 1). Vérifiez que la dose prescrite par votre professionnel de la santé correspond à la dose indiquée sur l'étiquette de la seringue. Examinez aussi le piston de la seringue. Si la dose prescrite est de 8 mg, le piston doit être de couleur jaune; si la dose prescrite est de 12 mg, le piston doit être de couleur pourpre (Figure 1).



Figure 1

4. La solution doit être claire, incolore ou jaune pâle et ne doit pas contenir de particules. N'utilisez pas la seringue si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans l'aspect de la solution et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Étape 2 : Préparation de la seringue préremplie

Tenez fermement le cylindre de la seringue et enlevez le capuchon de l'aiguille en le tirant (Figure 2). Ne touchez pas à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit.



Figure 2

Étape 3 : Choix et préparation du point d'injection

Choisissez un point d'injection : abdomen, cuisse ou haut du bras (voyez les parties ombrées illustrées aux Figures 3 et 4). Évitez de faire les injections au même endroit chaque fois (faites la rotation des points d'injection). Ne faites pas d'injection là où

la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Évitez les cicatrices et les vergetures.

Figure 3. Abdomen ou cuisse – Servez-vous de ces points si vous vous donnez vous-même l'injection ou si vous la donnez à quelqu'un d'autre.

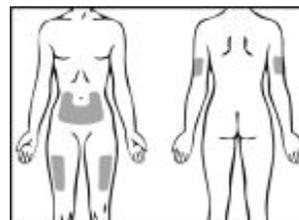


Figure 3

Figure 4

Figure 4. Haut du bras – Servez-vous de ce point seulement lorsque vous donnez l'injection à quelqu'un d'autre.

Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool et laissez le point sécher à l'air. Ne touchez plus à cet endroit avant de faire l'injection (Figure 5).



Figure 5

Étape 4 : Injection du bromure de méthylaltréxone

1. Pincez la peau autour du point d'injection comme on vous l'a montré (Figure 6).



Figure 6

2. Enfoncez l'aiguille complètement dans la peau à un angle de 45 degrés, d'un mouvement rapide comme si c'était une fléchette (Figure 7).



Figure 7

3. Relâchez la peau et poussez lentement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide, ce qui déclenchera le dispositif de sécurité de l'aiguille (Figure 7A).



Figure 7A

4. Retirez rapidement l'aiguille de la peau en faisant bien attention de garder le même angle. Retirez votre pouce du piston pour que le manchon protecteur puisse se rabattre sur l'aiguille (Figure 8). Le point d'injection pourrait saigner un peu.



Figure 8

5. Vous pouvez appliquer un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection (Figure 9). Ne le frottez pas. Si nécessaire, vous pouvez mettre un pansement adhésif.



Figure 9

Étape 5 : Élimination du matériel

Ne réutilisez pas la seringue préremplie et ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.

La seringue, l'aiguille et le flacon usagés doivent être placés dans un contenant non perforable qui se ferme, tel qu'un contenant pour objets tranchants (comme un contenant rouge pour objets contaminés), un contenant en plastique dur (comme une bouteille de détergent) ou un contenant en métal (comme une boîte à café vide). Demandez à votre professionnel de la santé quoi faire avec ce contenant quand il sera plein. Il pourrait y avoir des règlements municipaux ou provinciaux sur l'élimination des seringues et des aiguilles usagées.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, RELISTOR peut causer des effets secondaires, mais les patients n'en ont pas tous.

Voici les effets secondaires les plus fréquents de RELISTOR : douleurs abdominales (au ventre), gaz, nausées, étourdissements, diarrhée, douleur au point d'injection, vomissements, fatigue, somnolence, fièvre et hyperhidrose (transpiration excessive).

D'autres effets secondaires sont possibles pendant le traitement par RELISTOR.

Si un effet secondaire quelconque persiste ou s'aggrave, ou si vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans ce dépliant-ci, communiquez avec votre professionnel de la santé.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez les seringues préremplies à la température ambiante, entre 20 et 25 °C, des variations dans l'intervalle de 15 à 30 °C étant permises. Protégez RELISTOR contre le gel et la lumière jusqu'au moment de son utilisation.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec Valeant Pharmaceuticals North America, LLC, au 1-800-321-4576 ou en visitant le site <http://www.relistor.com>.

Salix Pharmaceuticals, une division de Valeant Pharmaceuticals North America, LLC, a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 25 juillet 2018

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé associé à l'emploi de produits de santé au programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- par Internet : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone sans frais : 1-866-234-2345
- en faisant parvenir un formulaire de déclaration de Canada Vigilance :
 - par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives sur la façon de déclarer les effets indésirables se trouvent sur le site MedEffect^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.*