

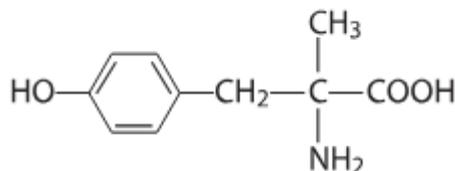
DEMSE[®] (MÉTYROSINE)

(métyrosine)

Capsules

DESCRIPTION

DEMSE[®] (métyrosine) est la (-)- α -méthyl-L-tyrosine ou (α -MPT). Sa formule structurale est la suivante :



La Metyrosine est un composé cristallin, blanc à blanc cassé, de poids moléculaire 195,22. Elle est très légèrement soluble dans l'eau, l'acétone et le méthanol, et insoluble dans le chloroforme et le benzène. Il est soluble dans les solutions aqueuses acides. Il est également soluble dans les solutions aqueuses alcalines, mais il est sujet à une dégradation oxydative dans ces conditions.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

DEMSE[®] inhibe la tyrosine hydroxylase, qui catalyse la première transformation dans la biosynthèse des catécholamines, c'est-à-dire la conversion de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine (DOPA). La première étape étant également l'étape limitant la vitesse, le blocage de l'activité de la tyrosine hydroxylase entraîne une diminution des taux endogènes de catécholamines, généralement mesurée par une diminution de l'excrétion urinaire des catécholamines et de leurs métabolites.

Chez les patients atteints de phéochromocytome, qui produisent des quantités excessives de norépinéphrine et d'épinéphrine, l'administration de 1 à 4 grammes de DEMSE[®] par jour a réduit la biosynthèse des catécholamines d'environ 35 % à 80 %, comme le montre l'excrétion totale des catécholamines et de leurs métabolites (métanéphrine et acide vanillylmandélique). L'effet biochimique maximal se produit habituellement en deux ou trois jours, et la concentration urinaire des catécholamines et de leurs métabolites revient habituellement aux niveaux de prétraitement en trois ou quatre jours après l'arrêt du traitement par DEMSE[®]. Chez certains patients, l'excrétion totale des catécholamines et de leurs métabolites peut être ramenée à des niveaux normaux ou proches de la normale (moins de 10 mg/24 heures). Chez la plupart des patients, la durée du traitement a été de deux à huit semaines, mais plusieurs patients ont reçu DEMSE[®] pendant des périodes allant de 1 à 10 ans

La plupart des patients atteints de phéochromocytome et traités par DEMSE[®] présentent une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises d'hypertension associées à des céphalées, des nausées, des sueurs et une tachycardie. Chez les patients qui répondent au traitement, la tension artérielle diminue progressivement au cours des deux premiers jours de traitement par DEMSE[®] ; après l'arrêt du traitement, la tension artérielle augmente généralement progressivement pour atteindre les valeurs de prétraitement en l'espace de deux à trois jours.

La metyrosine est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal. Chez les patients atteints de phéochromocytome ou d'hypertension artérielle essentielle, des doses orales d'entretien de 600 à 4 000 mg/24 heures ont permis de récupérer de 53 à 88 % (69 % en moyenne) du médicament sous forme inchangée dans les urines. Moins de 1 % de la dose a été retrouvé sous forme de métabolites de catéchol. Ces métabolites ne sont probablement pas présents en quantités suffisantes pour contribuer aux effets biochimiques de la métyrosine. Cependant, les quantités excrétées sont suffisantes pour interférer avec la détermination précise des catécholamines urinaires par les techniques de routine.

La demi-vie plasmatique de la métyrosine, déterminée sur une période de 8 heures après l'administration d'une dose orale unique, était de 3 à 3,7 heures chez trois patients.

Pour plus d'informations, se référer à : *Sjoerdsma A, Engelman K, Waldman TA, Cooperman LH, Hammond WG. Pheochromocytoma : Current Concepts of Diagnosis and Treatment (Phéochromocytome : concepts actuels de diagnostic et de traitement) : Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. Ann Intern Med. 1966;65:1302-1326*

INDICATIONS ET UTILISATION

DEMSE[®] est indiqué dans le traitement des patients atteints de phéochromocytome pour :

1. Préparation préopératoire des patients en vue d'une intervention chirurgicale
2. La prise en charge des patients lorsque la chirurgie est contre-indiquée
3. Traitement chronique des patients atteints de phéochromocytome malin

DEMSEER n'est pas recommandé pour le contrôle de l'hypertension essentielle.

CONTRE-INDICATIONS

DEMSEER est contre-indiqué chez les personnes connues pour leur hypersensibilité à ce composé.

MISES EN GARDE

Maintien du volume liquidien pendant et après l'intervention chirurgicale

Lorsque DEMSEER est utilisé en préopératoire, seul ou surtout en association avec des médicaments bloquant les récepteurs alpha-adrénergiques, un volume intravasculaire adéquat doit être maintenu en peropératoire (en particulier après l'ablation de la tumeur) et en postopératoire afin d'éviter une hypotension et une diminution de la perfusion des organes vitaux résultant de la vasodilatation et de l'augmentation de la capacité volumique. Après l'ablation de la tumeur, de grands volumes de plasma peuvent être nécessaires pour maintenir la pression artérielle et la pression veineuse centrale dans les limites de la normale.

En outre, des arythmies potentiellement mortelles peuvent survenir au cours de l'anesthésie et de l'intervention chirurgicale et nécessiter un traitement par bêta-bloquant ou lidocaïne. Pendant l'opération, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue de la pression artérielle et de l'électrocardiogramme.

Effets peropératoires

Bien que l'utilisation préopératoire de DEMSEER chez les patients atteints de phéochromocytome soit censée réduire les problèmes peropératoires liés au contrôle de la pression artérielle, DEMSEER n'élimine pas le risque de crises hypertensives ou d'arythmies pendant la manipulation de la tumeur, et la phentolamine, un médicament bloquant les récepteurs alpha-adrénergiques, peut s'avérer nécessaire.

Interaction avec l'alcool

DEMSEER peut augmenter les effets sédatifs de l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC, comme les hypnotiques, les sédatifs et les tranquillisants. (Voir PRÉCAUTIONS, Renseignements pour les patients et Interactions médicamenteuses).

PRÉCAUTIONS

Généralités

Crystallurie de métyrosine : Une cristallurie et une urolithiase ont été observées chez des chiens traités avec DEMSEER (métyrosine) à des doses similaires à celles utilisées chez l'homme, et une cristallurie a également été observée chez quelques patients. Pour minimiser le risque de cristallurie, les patients doivent être incités à maintenir une consommation d'eau suffisante pour obtenir un volume d'urine quotidien de 2000 ml ou plus, en particulier lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées. Un examen de routine de l'urine doit être effectué. La métyrosine se cristallise sous forme d'aiguilles ou de bâtonnets. En cas de cristallurie de métyrosine, il convient d'augmenter encore l'apport hydrique. Si la cristallurie persiste, la dose doit être réduite ou le médicament arrêté.

Relativement peu de données concernant l'utilisation à long terme : L'expérience humaine totale avec le médicament est assez limitée et peu de patients ont été étudiés à long terme.

Aucune étude chronique sur les animaux n'a été réalisée. Par conséquent, des tests de laboratoire appropriés doivent être effectués périodiquement chez les patients nécessitant une utilisation prolongée de DEMSEER et la prudence s'impose chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

Informations pour les patients

Lors du traitement par DEMSEER, les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas s'engager dans des activités nécessitant une vigilance mentale et une coordination motrice, telles que la conduite d'un véhicule à moteur ou

l'utilisation de machines. DEMSER peut avoir des effets sédatifs additifs avec l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC, comme les hypnotiques, les sédatifs et les tranquillisants.

Il faut conseiller aux patients de maintenir un apport hydrique important. (Voir **PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Interactions médicamenteuses

Il convient d'être prudent lors de l'administration de DEMSER à des patients recevant des phénothiazines ou de l'halopéridol, car on peut s'attendre à ce que les effets extrapyramidaux de ces médicaments soient potentialisés par l'inhibition de la synthèse des catécholamines.

L'utilisation concomitante de DEMSER avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC peut accroître leurs effets sédatifs. (Voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Renseignements pour les patients**).

Interférence avec les tests de laboratoire

Des augmentations erronées des catécholamines urinaires peuvent être observées chez les patients recevant DEMSER en raison de la présence de métabolites du médicament.

Carcinogène, mutagène, altération de la fertilité

La métyrosine n'a pas fait l'objet d'études de cancérogénicité à long terme chez l'animal, ni d'études de mutagénèse et d'altération de la fertilité.

Grossesse

Grossesse : Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec DEMSER. On ne sait pas non plus si DEMSER peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. DEMSER ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si DEMSER est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lorsque DEMSER est administré à une femme qui allaite.

Utilisation en pédiatrie

La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Utilisation en gériatrie

Les études cliniques sur DEMSER n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, le choix de la dose pour un patient âgé doit être prudent, en commençant habituellement par la partie inférieure de l'intervalle posologique, ce qui reflète la fréquence plus élevée d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

EFFETS INDÉSIRABLES

Système nerveux central

Sédation : L'effet indésirable le plus fréquent de DEMSER est la sédation modérée à sévère, qui a été observée chez presque tous les patients. Elle se produit aussi bien à des doses faibles qu'à des doses élevées. Les effets sédatifs apparaissent dans les 24 premières heures du traitement, sont maximaux après deux ou trois jours et tendent à s'atténuer au cours des jours suivants.

La sédation n'est généralement pas évidente après une semaine, à moins que la dose ne soit augmentée, mais à des doses supérieures à 2000 mg/jour, un certain degré de sédation ou de fatigue peut persister.

Chez la plupart des patients qui présentent une sédation, des changements temporaires dans les habitudes de sommeil se produisent après l'arrêt du médicament. Ces changements consistent en une insomnie qui peut durer deux ou trois jours et en un sentiment de vigilance et d'ambition accrues. Même les patients qui ne ressentent pas de sédation sous DEMSER peuvent signaler des symptômes de stimulation psychique à l'arrêt du médicament.

Signes extrapyramidaux : Des signes extrapyramidaux tels que bave, difficultés d'élocution et tremblements ont été rapportés chez environ 10 % des patients. Ces signes ont parfois été accompagnés d'un trismus et d'un parkinsonisme franc.

Anxiété et troubles psychiques : L'anxiété et les troubles psychiques tels que la dépression, les hallucinations, la désorientation et la confusion peuvent survenir. Ces effets semblent dépendre de la dose et peuvent disparaître avec la réduction de la dose.

Diarrhée

La diarrhée survient chez environ 10 % des patients et peut être grave. Des agents anti-diarrhéiques peuvent être nécessaires si la poursuite du traitement par DEMSER est nécessaire.

Divers

Un léger gonflement des seins, une galactorrhée, une congestion nasale, une diminution de la salivation, une sécheresse de la bouche, des céphalées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une impuissance ou un défaut d'éjaculation peuvent survenir de façon peu fréquente.

Une cristallurie (voir **PRÉCAUTIONS**) ainsi qu'une dysurie et une hématurie transitoires ont été observées chez quelques patients. Des troubles hématologiques (y compris éosinophilie, anémie, thrombocytopenie et thrombocytose), une augmentation des taux de SGOT, un œdème périphérique et des réactions d'hypersensibilité telles que l'urticaire et l'œdème pharyngé ont été rapportés dans de rares cas.

Pour signaler des effets indésirables suspectés, contacter Bausch Health US, LLC au 1-800-321-4576 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

SURDOSAGE

Les signes de surdosage en métyrosine comprennent les effets sur le système nerveux central observés chez certains patients, même à faible dose.

À des doses supérieures à 2000 mg/jour, un certain degré de sédation ou une sensation de fatigue peuvent persister. Des doses de 2000 à 4000 mg/jour peuvent entraîner une anxiété ou une dépression agitée, des effets neuromusculaires (y compris un tremblement fin des mains, un tremblement grossier du tronc, un resserrement de la mâchoire avec trismus), une diarrhée et une diminution de la salivation avec sécheresse de la bouche.

La réduction de la dose ou l'arrêt du traitement entraîne la disparition de ces symptômes.

La toxicité aiguë de la métyrosine est de 442 mg/kg et de 752 mg/kg chez la souris et le rat femelles, respectivement.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

La posologie initiale recommandée de DEMSER pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus est de 250 mg par voie orale quatre fois par jour. Cette posologie peut être augmentée de 250 mg à 500 mg par jour jusqu'à un maximum de 4 g/jour en doses fractionnées. Lorsqu'il est utilisé pour la préparation préopératoire, le dosage optimal de DEMSER doit être administré pendant au moins cinq à sept jours.

Les doses optimales de DEMSER se situent généralement entre 2 et 3 g/jour, et la dose doit être ajustée en surveillant les symptômes cliniques et l'excrétion des catécholamines. Chez les patients hypertendus, la dose doit être ajustée pour obtenir une normalisation de la pression artérielle et un contrôle des symptômes cliniques. Chez les patients habituellement normotendus, la posologie doit être ajustée de manière à réduire les métanéphrines urinaires et/ou l'acide vanillylmandélique de 50 % ou plus.

Si l'utilisation de DEMSER ne permet pas de contrôler correctement l'état des patients, il convient d'ajouter un agent bloquant alpha-adrénergique (phénoxybenzamine).

L'utilisation de DEMSER chez les enfants de moins de 12 ans a été limitée et il n'est pas possible de donner un schéma posologique pour ce groupe d'âge.

MODE D'EMPLOI

Les capsules DEMSER de 250 mg sont des capsules bleues opaques portant l'inscription « ATON/305 » sur le corps et « DEMSER » sur la coiffe, remplies d'une poudre granuleuse blanche à blanc cassé qui s'écoule librement. Elles sont fournies comme suit :

NDC 25010-305-15 flacons de 100

Stockage : Conserver à une température comprise entre 20° et 25°C (68° et 77°F) [voir USP Controlled Room Temperature]. L'emballage n'est pas à l'épreuve des enfants.

Distribuer dans un contenant bien fermé.

Distribué par :

Bausch Health US, LLC
Bridgewater, NJ 08807 USA

Fabriqué par :

Bausch Health Companies Inc.
Steinbach, MB R5G 1Z7, Canada

DEMSEER est une marque de commerce de Bausch Health Companies Inc. ou de ses sociétés affiliées.

© 2020 Bausch Health Companies Inc. ou ses filiales

Rev. 07/2020

9620201-20002940