

MONOGRAPHIE

Pr MOVANTIK^{MD}

comprimés de naloxéfol

12,5 mg et 25 mg de naloxéfol, sous forme d'oxalate de naloxéfol

Antagoniste des récepteurs opioïdes μ à action périphérique

Thérapeutique Knight inc.
3400 De Maisonneuve W., Suite 1055
Montreal, Quebec, H3Z 3B8

Date de préparation : 18 novembre 2014

Date de révision : 11 décembre 2019

Numéro de contrôle de la soumission : 231693

MOVANTIK^{MD} est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par Thérapeutique Knight inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	20
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES.....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	26
TOXICOLOGIE.....	27
BIBLIOGRAPHIE	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	31

Fr MOVANTIK^{MD}

comprimés de naloxéfol

12,5 mg et 25 mg de naloxéfol, sous forme d'oxalate de naloxéfol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à 12,5 mg et à 25 mg	Aucun. <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MOVANTIK (oxalate de naloxéfol) est indiqué dans le traitement de la constipation causée par les opioïdes (CCO) chez les patients adultes souffrant de douleur non cancéreuse qui ont obtenu une réponse inadéquate aux laxatifs.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MOVANTIK chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies et cet agent n'est donc pas indiqué dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

MOVANTIK (oxalate de naloxéfol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou tout composant du contenant, ou à tout autre antagoniste des récepteurs opioïdes. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie.

- Patients présentant une obstruction gastro-intestinale connue ou soupçonnée ou patients à risque accru d'obstruction récurrente, en raison du risque de perforation gastro-intestinale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles gastro-intestinaux).
- Patients recevant en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, voriconazole, clarithromycine, inhibiteurs de la protéase tels que le ritonavir), en raison d'une augmentation significative de l'exposition au naloxéol (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Syndrome de sevrage des opioïdes : Des cas de syndrome de sevrage des opioïdes ont été rapportés chez les patients traités avec MOVANTIK. Le syndrome de sevrage des opioïdes regroupe au moins trois des signes ou symptômes suivants : hyperhidrose, humeur dysphorique, nausées ou vomissements, douleurs musculaires, larmoiement ou rhinorrhée, dilatation des pupilles, horripilation ou transpiration, diarrhée, bâillements, fièvre ou insomnie. Si un syndrome de sevrage des opioïdes est soupçonné, le patient doit arrêter de prendre MOVANTIK et communiquer avec son professionnel de la santé (voir Troubles neurologiques).

Utilisation concomitante de méthadone : Au cours des essais cliniques, les patients recevant de la méthadone pour leur douleur présentaient une fréquence plus élevée de manifestations indésirables gastro-intestinales (telles que douleurs abdominales et diarrhée) que les patients ne recevant pas de méthadone et, dans quelques cas, des symptômes évoquant un sevrage des opioïdes ont été observés avec l'utilisation de MOVANTIK à 25 mg.

Interactions : L'utilisation concomitante de MOVANTIK et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. rifampine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis) peut significativement réduire l'exposition au naloxéol et devrait généralement être évitée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. diltiazem, vérapamil, érythromycine) et de MOVANTIK devrait être évitée, étant donné que l'exposition générale au naloxéol est augmentée. Si le médecin considère que cette utilisation concomitante est absolument nécessaire, les bienfaits possibles de MOVANTIK doivent clairement l'emporter sur le risque de toxicité dû à une augmentation de l'exposition générale à MOVANTIK, et il est recommandé d'utiliser une dose quotidienne de MOVANTIK de 12,5 mg et de surveiller étroitement les signes de manifestations indésirables (p. ex. syndrome de sevrage des opioïdes et/ou renversement de l'analgésie). Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers.

La consommation concomitante de pamplemousse (un inhibiteur du CYP3A4) ou de jus de pamplemousse et de MOVANTIK devrait être évitée.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Troubles cardiovasculaires

Patients atteints de troubles cardiovasculaires : Dans le cadre du programme d'essais cliniques, MOVANTIK n'a pas été étudié chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde au cours des six derniers mois, d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou de maladie cardiovasculaire manifeste ni chez des patients présentant un intervalle QT \geq 500 ms. MOVANTIK doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Une étude sur le QTc effectuée en présence de naloxéfol chez des volontaires sains n'a révélé aucun allongement de l'intervalle QT à la dose thérapeutique prévue (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action et Pharmacodynamie).

Troubles gastro-intestinaux

Risque de perforation gastro-intestinale : Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés, après la commercialisation, y compris des cas mortels lors de l'utilisation du naloxéfol chez des patients présentant un risque accru de perforation gastro-intestinale. Naloxéfol ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une obstruction gastro-intestinale connue ou soupçonnée, ni chez les patients présentant un risque accru d'obstruction récurrente, ni chez les patients atteints d'un cancer sous-jacent et présentant un risque accru de perforation gastro-intestinale. La prudence est de mise lors de l'utilisation de MOVANTIK chez des patients atteints de toute affection susceptible d'altérer l'intégrité de la paroi du tube digestif (p. ex. ulcère gastroduodéal grave, maladie de Crohn, diverticulite évolutive ou récurrente, tumeurs infiltrantes du tube digestif ou métastases péritonéales) et le profil avantages/risques global du patient doit être pris en compte. Il faut conseiller aux patients d'arrêter le traitement par MOVANTIK et d'aviser immédiatement leur médecin s'ils voient apparaître des douleurs abdominales anormalement intenses ou persistantes.

Douleurs abdominales intenses et/ou diarrhée grave : MOVANTIK peut causer des douleurs abdominales intenses et/ou de la diarrhée grave. Des cas de douleurs abdominales intenses et/ou de diarrhée grave ont été observés au cours des essais cliniques avec la dose de 25 mg; ces symptômes survenaient généralement peu après l'instauration du traitement. Une fréquence plus élevée de ces manifestations indésirables intenses et/ou graves a été observée chez les patients qui prenaient la dose de 25 mg comparativement au placebo (douleurs abdominales : 5,6 % sous naloxéfol à 25 mg vs 0,9 % sous placebo; diarrhée : 1,6 % sous naloxéfol à 25 mg vs 1,1 % sous placebo). Il faut aviser les patients d'arrêter le traitement si des symptômes graves surviennent, et de rapporter sans délai à leur médecin tout symptôme grave, persistant ou s'étant aggravé.

Troubles hépatiques

Insuffisance hépatique grave : MOVANTIK n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh); par conséquent, l'utilisation de MOVANTIK n'est pas recommandée chez ces patients.

Troubles neurologiques

Perturbations de la barrière hémato-encéphalique : Les patients ayant des perturbations cliniquement importantes de la barrière hémato-encéphalique pourraient présenter un risque élevé de passage du naloxéol dans le SNC ainsi qu'un syndrome de sevrage des opioïdes ou un renversement de l'analgésie. Chez ces patients, MOVANTIK ne devrait être utilisé que si les bienfaits escomptés l'emportent clairement sur les risques, et il faut surveiller les effets possibles sur le SNC, tels que les symptômes de sevrage des opioïdes ou de renversement de l'analgésie.

Troubles rénaux

Insuffisance rénale : Étant donné que quelques patients peuvent présenter une exposition supérieure à la normale au naloxéol, le traitement par MOVANTIK doit être arrêté en présence d'effets secondaires influençant la tolérabilité. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, grave ou terminale, la dose initiale est de 12,5 mg. La dose peut être portée à 25 mg si celle de 12,5 mg est bien tolérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques).

Déficit psychomoteur

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la capacité de conduire un véhicule pendant le traitement par MOVANTIK. On ne s'attend pas à ce que MOVANTIK influence de manière notable la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Cas particuliers

Grossesse : Il n'y a aucune donnée clinique adéquate sur l'emploi de MOVANTIK chez les femmes enceintes.

L'utilisation de MOVANTIK durant la grossesse n'est pas recommandée en raison du risque de sevrage des opioïdes chez le fœtus (immaturité de la barrière hémato-encéphalique).

Chez les animaux, les études n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal à des expositions dépassant 70 fois l'exposition thérapeutique chez l'humain. Le naloxéol n'a eu aucun effet sur la fertilité chez les animaux (voir Partie II : TOXICOLOGIE).

Allaitement : On ignore si le naloxéol est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Toutefois, il est excrété dans le lait des rates et absorbé par les ratons allaités. Par conséquent, en raison du risque de sevrage des opioïdes chez les nourrissons, l'utilisation de MOVANTIK n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

Enfants et adolescents (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MOVANTIK chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies et cet agent n'est pas indiqué chez cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Une certaine augmentation de l'exposition générale au naloxéfol a été observée chez des sujets âgés (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les personnes âgées (voir EFFETS INDÉSIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Dans l'ensemble des études cliniques de phase II/III, environ 1500 patients atteints de constipation causée par les opioïdes (CCO) pris pour soulager des douleurs non cancéreuses ont été exposés à MOVANTI^K. Toutefois, seuls les essais cliniques de phase III sont inclus dans la discussion de l'innocuité. Le tableau ci-dessous résume les études de phase III dont sont issues les principales données sur l'innocuité.

Tableau 1 Principales études cliniques de phase III dont sont issues les données d'évaluation de l'innocuité du naloxéfol

Étude	Type d'étude	Durée du traitement	Groupes recevant le naloxéfol et le traitement comparateur	Temps médian d'exposition (jours)	Patients ayant subi une exposition ≥ 12 semaines
KODIAC 4 et KODIAC 5 (données groupées)	À double insu, randomisée, contrôlée par placebo (innocuité et efficacité)	12 semaines	Placebo (n = 444)	85	72,3 %
			NGL 12,5 mg 1 f.p.j. (n = 441)	85	72,1 %
			NGL 25 mg 1 f.p.j. (n = 446)	85	70,4 %
KODIAC 8	Étude ouverte de longue durée sur l'innocuité et la tolérabilité	52 semaines	Soins usuels ^a (n = 270)	360	69,3 %
			NGL 25 mg 1 f.p.j. (n = 534)	358	59,4 %

^a Schéma de traitement laxatif flexible déterminé par le chercheur selon son meilleur jugement clinique.

Certains des patients provenaient des études KODIAC 5 et KODIAC 7.

Abréviations : NGL, naloxéfol

Une autre étude de prolongation (KODIAC 7) comprenait 291 patients provenant de l'étude KODIAC 4 (97 ont reçu MOVANTI^K à 25 mg, 94 ont reçu MOVANTI^K à 12,5 mg et 100 ont reçu le placebo). En tout, 188 patients ont été exposés à un traitement de plus de 24

semaines (63 patients ont reçu MOVANTIK à 25 mg, 56 ont reçu MOVANTIK à 12,5 mg et 63 ont reçu le placebo).

Dans les deux études de phase III contrôlées par placebo de 12 semaines (KODIAC 4 et KODIAC 5), 446 patients ont reçu MOVANTIK à 25 mg, 441 patients ont reçu MOVANTIK à 12,5 mg et 444 ont reçu le placebo. Au total, des manifestations indésirables (MI) sont apparues en cours de traitement chez 52,4 %, 63,5 % et 51,1 % des patients traités par MOVANTIK à 12,5 mg, MOVANTIK à 25 mg et le placebo, respectivement. Les MI apparues en cours de traitement par MOVANTIK (≥ 5 %) les plus souvent rapportées (sans égard à la cause) ont été les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées et les flatulences (voir le tableau 2). Les fréquences et les caractéristiques des MI dans l'étude de prolongation de 12 semaines avec insu sur l'innocuité (KODIAC 7) et dans l'étude de 52 semaines en mode ouvert sur l'innocuité à long terme (KODIAC 8) concordent généralement avec celles observées dans les études de 12 semaines, tout comme les motifs d'utilisation d'opioïdes par les patients. La plupart des MI rapportées sous MOVANTIK étaient d'intensité légère à modérée.

La proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables (MI) liées au médicament dans les essais KODIAC 4 et KODIAC 5 était plus élevée dans le groupe MOVANTIK à 25 mg (10,3 %) que dans le groupe MOVANTIK à 12,5 mg (4,8 %) et le groupe placebo (5,4 %). Les MI liées au médicament les plus fréquentes étaient de nature gastro-intestinale (diarrhée, douleurs abdominales et nausées), et le taux plus élevé de MI liées au médicament dans le groupe recevant 25 mg semble être principalement attribuable aux différences entre les traitements dans la fréquence de la diarrhée et des douleurs abdominales. La fréquence et les caractéristiques des MI liées au médicament dans le groupe MOVANTIK à 25 mg de l'essai KODIAC 8 (étude de 52 semaines) étaient comparables à celles observées dans les groupes recevant MOVANTIK à 25 mg dans les études de 12 semaines.

La fréquence des manifestations indésirables graves (MIG) à tout moment durant les études de 12 semaines a été de 5,7 %, de 3,4 % et de 5,2 % dans les groupes MOVANTIK à 12,5 mg, MOVANTIK à 25 mg et placebo, respectivement. Dans l'étude KODIAC 8, la fréquence des MIG a été de 9,6 % dans le groupe MOVANTIK à 25 mg et de 11,1 % dans le groupe recevant le traitement de référence.

Une fréquence plus élevée de douleurs abdominales ou de diarrhée intenses et/ou graves a été observée chez les patients qui prenaient la dose de 25 mg comparativement au placebo (douleurs abdominales : 5,6 % sous naloxéol à 25 mg vs 0,9 % sous placebo; diarrhée : 1,6 % sous naloxéol à 25 mg vs 1,1 % sous placebo).

De rares MI de syndrome de sevrage des opioïdes ont été rapportées (voir «Sevrage des opioïdes» à la fin de la section «Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques»).

MOVANTIK (oxalate de naloxéol) administré à des doses pouvant atteindre 25 mg une fois par jour a été généralement bien toléré et la plupart des manifestations indésirables ont été d'intensité légère à modérée chez les patients ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs et atteints de constipation causée par les opioïdes (CCO) dans des études cliniques pouvant comporter jusqu'à 52 semaines de traitement.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés 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 associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées à ce médicament et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ($\geq 5\%$) en association avec MOVANTIK à 25 mg dans l'ensemble des études cliniques sur le naloxéfol étaient les douleurs abdominales (20,6 %, la majorité étant jugées légères à modérées), la diarrhée (11,6 %), les nausées (9,3 %), les céphalées (7,0 %), les flatulences (6,6 %) et les vomissements (5,2 %). Les autres effets indésirables observés à une plus faible fréquence étaient la rhinopharyngite (4,3 %) et l'hyperhidrose (3,2 %).

Le tableau 2 présente les MI apparues en cours de traitement (sans égard à la cause) chez $\geq 2\%$ des patients traités par MOVANTIK (12,5 mg et 25 mg) dans le cadre de deux études identiques randomisées, à double insu et contrôlées par placebo de 12 semaines (KODIAC 4 et KODIAC 5) et dont la fréquence était plus élevée chez les patients traités par MOVANTIK que chez les patients ayant reçu le placebo.

Tableau 2 Manifestations indésirables apparues, sans égard à la cause, chez ≥ 2 % des patients et rapportées plus fréquemment avec MOVANTIK qu'avec le placebo chez les patients atteints de CCO^a et souffrant de douleur non cancéreuse^b (données groupées des études KODIAC 4 et KODIAC 5, durée de 12 semaines)

Organe ou système Terme privilégié	Placebo (n = 444)	NGL 12,5 mg (n = 441)	NGL 25 mg (n = 446)
Patients ayant présenté une MI	227 (51,1)	231 (52,4)	283 (63,5)
Troubles gastro-intestinaux			
Douleurs abdominales	25 (5,6)	43 (9,8)	71 (15,9)
Diarrhée	19 (4,3)	25 (5,7)	41 (9,2)
Nausées	20 (4,5)	29 (6,6)	36 (8,1)
Flatulences	11 (2,5)	13 (2,9)	26 (5,8)
Vomissements	13 (2,9)	10 (2,3)	20 (4,5)
Douleurs abdominales hautes	7 (1,6)	8 (1,8)	17 (3,8)
Distension abdominale	9 (2,0)	11 (2,5)	11 (2,5)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	12 (2,7)	17 (3,9)	20 (4,5)
Étourdissements	9 (2,0)	11 (2,5)	3 (0,7)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	9 (2,0)	12 (2,7)	19 (4,3)
Douleur aux extrémités	3 (0,7)	5 (1,1)	10 (2,2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
Hyperhidrose	1 (0,2)	2 (0,5)	13 (2,9)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration			
Fatigue	6 (1,4)	7 (1,6)	10 (2,2)
Infections et infestations			
Sinusite	6 (1,4)	6 (1,4)	10 (2,2)
Rhinopharyngite	1 (0,2)	5 (1,1)	9 (2,0)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions			
Chute	8 (1,8)	9 (2,0)	4 (0,9)

^a Les patients ayant subi des manifestations décrites par ≥ 1 terme privilégié sont comptés une fois pour chacun de ces termes. Les MI qui sont apparues pendant ou après la première dose du produit expérimental jusqu'à la fin de l'étude sont incluses.

^b Les études comprenaient des patients souffrant de dorsalgie (56,5 %), d'autres types de douleur (18,3 %), d'arthrite (9,8 %), de fibromyalgie (5,6 %), de douleur articulaire (4,4 %), de névralgie (2,3 %), d'un syndrome douloureux (1,7 %) et de céphalées/migraines (1,2 %).

Abréviations : NGL, naloxégol

Au total, 147 patients (11 %) âgés de ≥ 65 ans atteints de CCO ont été traités par MOVANTI^K dans le cadre des études de phase III de 12 semaines. Les MI les plus fréquentes chez les patients âgés étaient semblables à celles qui ont été signalées chez les patients plus jeunes. Aucune différence d'importance clinique n'a été observée concernant les MI comparativement aux patients adultes âgés de moins de 65 ans.

Les fréquences et les caractéristiques des MI chez les patients ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs au départ étaient généralement comparables à celles de l'ensemble de la population évaluée pour l'innocuité.

Dans l'étude de 52 semaines (KODIAC 8), le profil de manifestations indésirables concordait généralement avec celui des études de courte durée et aucune différence importante ou inattendue n'a été observée entre le groupe traité par MOVANTI^K à 25 mg et le groupe recevant les soins usuels en ce qui a trait à l'innocuité et à la tolérabilité. La proportion de patients ayant signalé au moins une manifestation indésirable était de 72 % pour le groupe témoin recevant les soins usuels et de 82 % pour le groupe traité par MOVANTI^K à 25 mg.

Manifestations indésirables moins fréquentes apparues en cours de traitement durant les essais cliniques

Les MI apparues en cours de traitement (sans égard à la cause) qui ont été rapportées chez moins de 2 % des patients traités par MOVANTI^K, chez au moins 2 patients dans l'un des groupes recevant MOVANTI^K et à une fréquence supérieure à celle observée sous placebo dans les deux études identiques de phase III de 12 semaines sont énumérées ci-dessous par organe ou système :

Troubles cardiaques : palpitations, extrasystoles ventriculaires

Troubles oculaires : sécheresse oculaire

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, douleurs abdominales basses, sensibilité abdominale, sécheresse buccale, éructations, gastrite, reflux gastro-œsophagien pathologique, douleurs gastro-intestinales, douleurs dentaires

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : asthénie, syndrome de sevrage des opioïdes, sensation de nervosité, maladie d'allure grippale, enflure localisée, œdème localisé, œdème périphérique, pyrexie

Infections et infestations : bronchite, cellulite, cystite, infection fongique, gastro-entérite, gastroentérite virale, zona, herpès buccal, otite moyenne, pneumonie, abcès dentaire

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : surdose accidentelle, morsure d'animal, piqûre d'arthropode, contusion, excoriation

Examens : baisse du bicarbonate sanguin, hausse de la créatinine sanguine, hausse de la glycémie, hausse de la tension artérielle, hausse de la thyroestimuline sanguine, hausse de l'urée sanguine, baisse de l'hématocrite, baisse de l'hémoglobine, anomalies aux tests de la fonction hépatique, perte pondérale, gain pondéral

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, déshydratation, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, carence en vitamine D

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, douleur au flanc, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, myalgie, douleur au cou, arthrose, ostéopénie, kyste synovial

Troubles du système nerveux : migraine, paresthésie, syncope, tremblements

Troubles psychiatriques : anxiété, cauchemars, crises de panique

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, urgence mictionnelle, pollakiurie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, toux, congestion nasale, douleur oropharyngée, hypersécrétion des sinus paranasaux, congestion des voies respiratoires, rhinorrhée, bâillements

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs froides, dermatite de contact, érythème, urticaire

Troubles vasculaires : bouffées vasocongestives, bouffées de chaleur, hypertension, hypotension

Sevrage des opioïdes

Un sevrage des opioïdes, défini comme ≥ 3 effets indésirables potentiellement liés au sevrage des opioïdes qui sont survenus le même jour et n'étaient pas tous liés à l'appareil digestif, s'est produit chez moins de 1 % (1/444) des sujets sous placebo, 1 % (5/441) des sujets recevant MOVANTIK à 12,5 mg, et 3 % (14/446) des sujets recevant MOVANTIK à 25 mg dans les études KODIAC 4 et KODIAC 5 sans égard au traitement d'entretien par des opioïdes. Les symptômes comprenaient, entre autres, une hyperhidrose, des frissons, la diarrhée, des douleurs abdominales, de l'anxiété, de l'irritabilité et des bâillements. Dans les études KODIAC 4 et KODIAC 5, les patients recevant de la méthadone comme traitement de la douleur ont présenté plus souvent des effets indésirables gastro-intestinaux que les patients recevant d'autres opioïdes (39 % [7/18] vs 26 % [110/423] dans le groupe recevant 12,5 mg; 75 % [24/32] vs 34 % [142/414] dans le groupe recevant 25 mg).

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

Consulter les rubriques *Examens* et *Troubles du métabolisme et de la nutrition* de la section Effets indésirables moins fréquents apparus en cours de traitement durant les essais cliniques pour plus de renseignements sur les anomalies des résultats hématologiques et biologiques.

Effets indésirables observés après la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la mise sur le marché: perforation gastro-intestinale (chez les patients présentant un risque accru de perforation gastro-intestinale) et hypersensibilité. Les effets indésirables du médicament sont répertoriés par système, appareil ou organe, par ordre de termes privilégiés du MedDRA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le naloxégol est un substrat sensible du CYP3A4 et un substrat du transporteur de la glycoprotéine P (Pgp), et le CYP3A4 est la principale enzyme du CYP responsable du métabolisme du naloxégol.

L'utilisation concomitante avec un composé à la fois inhibiteur de la Pgp et inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4 ou un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente significativement les

concentrations plasmatiques de naloxéol. Inversement, l'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 ou des inducteurs de la Pgp/inducteurs puissants du CYP3A4 entraîne une baisse des concentrations plasmatiques du naloxéol et doit généralement être évitée.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante du kétoconazole a significativement augmenté l'ASC et la C_{\max} du naloxéol de 12,9 fois et de 9,6 fois, respectivement. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. clarithromycine, télichromycine, itraconazole, voriconazole, kétoconazole ou inhibiteurs de la protéase tels que le ritonavir) et de MOVANTIK est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

L'utilisation concomitante du diltiazem a significativement augmenté l'ASC et la C_{\max} du naloxéol de 3,4 fois et de 2,9 fois, respectivement. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. diltiazem, vérapamil, érythromycine) et de MOVANTIK devrait être évitée. Si le médecin considère que cette utilisation concomitante est absolument nécessaire, les bienfaits possibles de MOVANTIK doivent clairement l'emporter sur le risque de toxicité dû à une augmentation de l'exposition générale au naloxéol, et il est recommandé d'utiliser une dose quotidienne de MOVANTIK de 12,5 mg et de surveiller étroitement les signes de manifestations indésirables (p. ex. syndrome de sevrage des opioïdes et/ou renversement de l'analgésie).

Inhibiteurs faibles du CYP3A4

L'utilisation concomitante de quinidine a significativement augmenté l'ASC et la C_{\max} du naloxéol, de 1,4 fois et de 2,5 fois, respectivement. Par conséquent, la dose quotidienne de MOVANTIK devrait être de 12,5 mg lorsqu'il est utilisé en concomitance avec un inhibiteur faible du CYP3A4 (p. ex. quinidine ou cimétidine).

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante de rifampine a significativement diminué l'ASC et la C_{\max} du naloxéol, de 89 % et de 76 %, respectivement. Par conséquent, l'utilisation de MOVANTIK en concomitance avec un inducteur puissant du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis) n'est pas recommandée.

Inhibiteur de la Pgp et du CYP3A4

Les recommandations sur la posologie de MOVANTIK utilisé en concomitance avec des médicaments causant à la fois une inhibition du CYP3A4 et une inhibition de la Pgp devraient se fonder sur l'effet sur le CYP3A4 (puissant, modéré ou faible, comme il est décrit dans les paragraphes précédents).

Autres antagonistes des récepteurs opioïdes μ : Étant donné le mode d'action du naloxéol, qui est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ périphériques, il ne doit pas être pris en concomitance avec d'autres antagonistes des opioïdes (p. ex. naltrexone, naloxone) en raison

du potentiel d'effet additif de l'antagonisme des récepteurs opioïdes et du risque plus accru de l'apparition du syndrome de sevrage des opioïdes.

Dans des études *in vitro* sur le naloxéol, aucune inhibition notable de l'activité des isozymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ou CYP2C19 ni aucune induction de l'activité des isozymes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 n'ont été observées. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le naloxéol altère la clairance métabolique des médicaments administrés en concomitance qui sont métabolisés par ces enzymes. Le naloxéol n'est pas un inhibiteur important de la Pgp, de la BCRP, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OCT2, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3.

Dans une étude menée chez des sujets sains, le naloxéol n'a pas modifié de façon notable la pharmacocinétique de la morphine et de ses métabolites majeurs en circulation.

Interactions médicament-aliments

Un repas riche en lipides et en calories augmente de 45 % le degré d'absorption du naloxéol selon la mesure de l'ASC, et de 30 % sa vitesse d'absorption selon la mesure de la C_{max} . MOVANTIK doit être pris à jeun le matin au moins 1 heure avant le premier repas de la journée ou 2 heures après (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Le jus de pamplemousse a été classé parmi les inhibiteurs du CYP3A4. La consommation concomitante de pamplemousse ou de jus de pamplemousse et de MOVANTIK devrait être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Interactions médicament-plantes médicinales

L'utilisation concomitante de millepertuis peut entraîner une diminution notable de l'exposition au naloxéol et, par conséquent, devrait être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas étudié les effets sur les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

MOVANTIK (oxalate de naloxéol) doit être pris à jeun le matin au moins 1 heure avant le premier repas de la journée ou 2 heures après (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Pour les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés entiers, on peut broyer le comprimé MOVANTIK sous forme de poudre, mélanger à un demi-verre d'eau non gazéifiée à température ambiante (120 mL) et boire immédiatement. Il faut ensuite rincer le verre avec

un autre demi-verre d'eau non gazéifiée à température ambiante (120 mL) et boire. Le mélange peut également être administré par une sonde nasogastrique (CH8 ou plus). Lorsque l'administration est réalisée par sonde nasogastrique, on doit utiliser un volume total d'eau de 240 mL. On doit indiquer au patient d'effectuer les étapes suivantes :

1. Rincez la sonde nasogastrique avec 1 once (30 mL) d'eau à l'aide d'une seringue de 60 mL.
2. Broyez le comprimé sous forme de poudre dans un contenant et mélangez avec environ 2 onces (60 mL) d'eau.
3. Aspirez le mélange à l'aide de la seringue de 60 mL et administrez le contenu de la seringue par la sonde nasogastrique.
4. Ajoutez environ 2 onces (60 mL) d'eau dans le même contenant utilisé pour préparer la dose de MOVANTIK.

Aspirez l'eau à l'aide de la même seringue de 60 mL et utilisez l'eau au complet pour rincer la sonde nasogastrique et tout médicament qui reste dans la sonde nasogastrique afin de l'acheminer à l'estomac.

Lorsque le traitement par MOVANTIK est instauré, il est recommandé de mettre fin à tous les traitements laxatifs d'entretien, jusqu'à ce que l'effet clinique de MOVANTIK soit déterminé.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de MOVANTIK s'établit à 25 mg, une fois par jour.

Cas particuliers

Enfants et adolescents (< 18 ans) : MOVANTIK n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie de MOVANTIK n'est recommandé pour les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers; EFFETS INDÉSIRABLES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques).

Insuffisance rénale : La dose de départ pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, grave ou terminale est de 12,5 mg. La dose peut être portée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée. Étant donné que l'exposition au naloxégol peut être anormalement élevée chez quelques patients, le traitement par MOVANTIK devrait être arrêté si des effets secondaires influant sur la tolérabilité surviennent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la posologie de MOVANTIK n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques). L'innocuité et l'efficacité de MOVANTIK chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été établies; par

conséquent, l'utilisation de MOVANTIK n'est pas recommandée chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques).

Modulateurs de l'activité du CYP3A4 et du transporteur de la glycoprotéine P (Pgp) :

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, voriconazole, clarithromycine, inhibiteurs de la protéase tels que le ritonavir) peut nettement augmenter l'exposition au naloxéol et est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. rifampine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis) peut nettement réduire l'exposition au naloxéol et doit généralement être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. diltiazem, vérapamil, érythromycine) et de MOVANTIK devrait être évitée. Si le médecin considère que cette utilisation concomitante est absolument nécessaire, les bienfaits possibles de MOVANTIK doivent clairement l'emporter sur le risque de toxicité dû à une augmentation de l'exposition générale au naloxéol, et il est recommandé d'utiliser une dose quotidienne de MOVANTIK de 12,5 mg et de surveiller étroitement les signes de manifestations indésirables (p. ex. syndrome de sevrage des opioïdes et/ou renversement de l'analgésie) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La dose de MOVANTIK doit être réduite à 12,5 mg une fois par jour lorsqu'il est pris en concomitance avec des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (p. ex. quinidine, cimétidine) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les recommandations sur la posologie de MOVANTIK utilisé en concomitance avec des produits thérapeutiques causant à la fois une inhibition du CYP3A4 et une inhibition de la Pgp devraient se fonder sur l'effet sur le CYP3A4 (puissant, modéré ou faible, comme il est décrit dans les paragraphes précédents) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose et s'en aperçoit 12 heures ou plus avant la dose suivante, il doit prendre le comprimé oublié immédiatement et prendre la dose suivante selon l'horaire prévu.

Si un patient oublie de prendre une dose et s'en aperçoit moins de 12 heures avant la dose suivante, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante selon l'horaire prévu. Il faut avertir les patients de ne pas prendre une double dose pour compenser un comprimé oublié.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Signes et symptômes

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints de CCO, une dose quotidienne de 50 mg a été associée à une fréquence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux intolérables (principalement des douleurs abdominales, de la diarrhée et/ou des nausées).

Traitement

Il n'y a actuellement aucun antidote permettant d'inverser l'effet de MOVANTIK (oxalate de naloxéfol). La dialyse s'est révélée inefficace comme moyen d'élimination dans une étude clinique menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Si un patient traité par un opioïde reçoit une surdose de MOVANTIK, il doit être surveillé de près pour déceler l'apparition possible de symptômes de sevrage des opioïdes ou de renversement de l'effet analgésique central. En cas de surdose connue ou soupçonnée de MOVANTIK, il faut administrer un traitement symptomatique et surveiller les fonctions vitales.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action et pharmacodynamie

Les effets physiologiques des opioïdes sur le tube digestif sont causés par la liaison de ces derniers aux récepteurs opioïdes du système nerveux entérique et comprennent une baisse de la motilité, une réduction des sécrétions et une augmentation de l'absorption de liquides par l'intestin, ce qui peut entraîner de la constipation chez 40 à 90 % des personnes prenant des opioïdes.

MOVANTIK (oxalate de naloxéfol) est un antagoniste des récepteurs opioïdes de type μ à action périphérique (ou PAMORA pour *peripherally acting μ -opioid receptor antagonist*). Le naloxéfol est un dérivé pégylé de la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes de type μ , et il inhibe la liaison des opioïdes aux récepteurs opioïdes de type μ périphériques. La pégylation limite la capacité du naloxéfol à traverser la barrière hémato-encéphalique. Le naloxéfol agit principalement sur les récepteurs opioïdes de type μ de l'intestin et neutralise la CCO tout en ayant un impact limité sur les effets analgésiques des opioïdes sur le système nerveux central (SNC) aux doses thérapeutiques prévues.

La pégylation réduit la perméabilité passive du naloxécol et en fait un substrat pour le transport par la glycoprotéine P (Pgp), deux faits qui portent à croire que le passage du naloxécol dans le SNC est minime.

Les études *in vitro* montrent que le naloxécol est un antagoniste neutre des récepteurs opioïdes de type μ (voir Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Dépendance/tolérance : MOVANTIK est un antagoniste des récepteurs opioïdes de type μ à action périphérique sans risque connu de dépendance.

Effet sur l'électrophysiologie cardiaque : Dans une étude exhaustive, randomisée, à double insu, à quadruple permutation et contrôlée par placebo qui portait sur l'ECG (y compris l'allongement de l'intervalle QTc) et visait à évaluer l'effet d'une dose thérapeutique (25 mg) et d'une dose suprathérapeutique (150 mg) de naloxécol chez de sujets sains de sexe masculin (N = 51), le naloxécol n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QTcF (QTcF = QT/RR^{0,33}) à la dose thérapeutique de 25 mg. À la dose suprathérapeutique de 150 mg, la différence moyenne maximale par rapport au placebo pour l'intervalle QTcF a été de 3,1 ms (IC à 90 % : 1,3; 4,9) 1,5 et 2 heures après l'administration. Les variations de la fréquence cardiaque et des intervalles RR, PR et QRS à l'ECG ont été semblables sous placebo et sous naloxécol à 25 mg ou à 150 mg. La C_{max} du naloxécol était de 37,7 ng/mL à la dose de 25 mg et de 291 ng/mL à la dose de 150 mg.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du naloxécol est linéaire. L'exposition au naloxécol est approximativement proportionnelle à la dose.

Tableau 3 Résumé des principaux paramètres pharmacocinétiques du naloxécol chez des volontaires sains des deux sexes

	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Moyenne après une seule dose orale (25 mg)^a	N = 42	N = 42	N = 42	N = 42
Moyenne géométrique	38,3	6,99	173	1740
E-T	21,2	4,70	99,4	1360
plage	(11,4 – 103)	(2,36 – 26,5)	(65,7 – 464)	(621 – 7790)

^a À jeun (préparation commerciale)

Abbréviations : CL/F, clairance apparente du médicament (clairance totale de la dose/fraction de la dose disponible dans l'organisme). Vz/F, volume de distribution apparent pendant la phase terminale. t_{1/2}, demi-vie. E-T, écart-type.

Absorption : Après l'administration par voie orale, le naloxécol est rapidement absorbé et la concentration maximale (C_{max}) est atteinte en moins de 2 heures. Chez la majorité des sujets,

un deuxième pic de concentration plasmatique de naloxérol a été observé de 0,4 à 3 heures après le premier.

Le naloxérol sous forme de comprimés broyés mélangés avec de l'eau, administré par voie orale ou par une sonde nasogastrique dans l'estomac, s'est révélé bioéquivalent au naloxérol en comprimés entiers pris avec de l'eau, le T_{max} médian étant de 0,75 et de 1,50 heure (intervalle de 0,23 à 5,02 heures) pour le comprimé broyé administré par voie orale et pour le comprimé broyé administré par une sonde nasogastrique, respectivement.

Effets de l'alimentation : Un repas riche en lipides augmente le degré et la vitesse d'absorption du naloxérol. La C_{max} et l'ASC augmentent respectivement d'environ 30 % et 45 %. MOVANTIK doit être pris à jeun le matin environ 1 heure avant le premier repas de la journée ou 2 heures après (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Distribution : Le volume de distribution apparent moyen au cours de la phase terminale (V_z/F) chez des volontaires sains allait de 968 à 2140 L dans l'ensemble des groupes posologiques et des études. Chez l'humain, la liaison du naloxérol aux protéines plasmatiques est faible et la fraction libre se situe entre 80 % et 100 %.

Métabolisme : Le naloxérol est principalement métabolisé par le système d'enzymes CYP3A4. Dans une étude du bilan de masse menée chez des sujets humains, 6 métabolites ont été mis en évidence dans le plasma, l'urine et les fèces. Ces métabolites représentent plus de 32 % de la dose administrée et ont été formés par N-désalkylation, O-déméthylation, oxydation et perte partielle de la chaîne de PEG. Aucun de ces métabolites n'était présent à > 10 % de la concentration plasmatique de la molécule mère ou de composés dérivés.

Excrétion : Après l'administration orale de naloxérol radiomarké, 68 % et 16 % de la dose totale administrée ont été retrouvés dans les fèces et l'urine, respectivement. Le naloxérol intact excrété dans l'urine représentait moins de 6 % de la dose totale administrée. Ainsi, l'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure pour le naloxérol. Dans les études de pharmacologie clinique, la demi-vie du naloxérol à la dose thérapeutique se situait entre 6 et 11 heures.

Cas particuliers et états pathologiques

Enfants et adolescents (< 18 ans) : La pharmacocinétique du naloxérol n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents et cet agent n'est pas indiqué chez cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Un léger effet de l'âge sur la pharmacocinétique du naloxérol a été observé (une augmentation d'environ 0,7 % de l'ASC pour chaque augmentation de l'âge d'un an). Aucun ajustement posologique de MOVANTIK n'est recommandé pour les personnes âgées.

Chez des sujets japonais âgés en santé, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre du naloxéol (ASC et C_{max}) était environ de 50 % supérieure à celle observée chez de jeunes sujets sains.

Sexe : Le sexe est sans effet sur la pharmacocinétique du naloxéol.

Race : Chez les sujets afro-américains, on a observé une diminution d'environ 20 % de l'ASC et une diminution de 10 % de la C_{max} du naloxéol comparativement aux sujets de race blanche. Chez les sujets asiatiques, des données portent à croire à une hausse de 30 % de la C_{max} du naloxéol.

Insuffisance rénale : Étant donné que la clairance rénale constitue une voie d'élimination mineure pour le naloxéol, l'insuffisance rénale, quelle que soit sa gravité (c.-à-d. insuffisance modérée, insuffisance grave ou néphropathie terminale), a un impact minime sur la pharmacocinétique du naloxéol chez la plupart des sujets. Toutefois, chez 2 patients sur 8 (dans le groupe atteint d'insuffisance rénale modérée et grave, mais non dans le groupe atteint de néphropathie terminale), des augmentations de l'exposition au naloxéol par un facteur allant jusqu'à 10 ont été observées. L'exposition au naloxéol chez les patients atteints de néphropathie terminale sous dialyse était semblable à celle des volontaires sains dont la fonction rénale était normale.

La dose de départ pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, grave ou terminale est de 12,5 mg. La dose peut être portée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée. Étant donné que l'exposition au naloxéol peut être anormalement élevée chez quelques patients, le traitement par MOVANTIK devrait être arrêté si des effets secondaires influant sur la tolérabilité surviennent (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers).

Insuffisance hépatique : Des diminutions de moins de 20 % de l'ASC et de 10 % de la C_{max} ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh). L'effet de l'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du naloxéol n'a pas été évalué; par conséquent, l'utilisation de MOVANTIK n'est pas recommandée chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

Les comprimés MOVANTIK (oxalate de naloxéol) à 12,5 mg sont ovales, biconvexes, mauves et pelliculés et portent l'inscription «12.5» d'un côté et «NGL» de l'autre.

Les comprimés MOVANTIK à 25 mg sont ovales, biconvexes, mauves et pelliculés et portent l'inscription «25» d'un côté et «nGL» de l'autre.

Composition

Les comprimés MOVANTIK à 12,5 mg et à 25 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants :

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, gallate de propyle, mannitol, stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé : dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 400, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge

Conditionnement

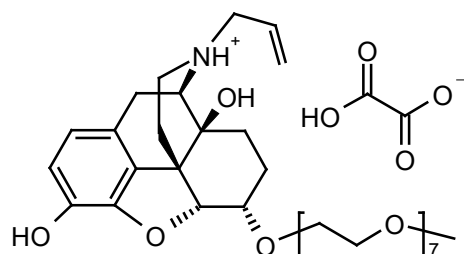
Les deux concentrations de MOVANTIK sont offertes en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant un dessiccateur, avec un bouchon vissé en polypropylène blanc à l'épreuve des enfants. Chaque emballage contient 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	oxalate de naloxékol
Nom chimique :	(5 α ,6 α)-17-allyl-6-(2,5,8,11,14,17,20-heptaoadocosan-22-yloxy)-4,5-époxy-morphinan-3,14-diol oxalate
Formule moléculaire :	C ₃₄ H ₅₃ NO ₁₁ C ₂ H ₂ O ₄
Masse moléculaire :	741,8 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

L'oxalate de naloxékol est une poudre cristalline blanchâtre, très soluble en milieu aqueux (dont la solubilité dépasse 50 mg/mL) de pH 1 à 7,5. Il présente deux valeurs de pKa : 8,4 (amine) et 9,5 (phénol). Le point de fusion de l'oxalate de naloxékol est de 92 °C; il donne lieu à une absorption d'humidité mineure à un taux d'humidité relative inférieur à 70 % et n'est pas considéré comme hygroscopique.

ESSAIS CLINIQUES

Traitement de la constipation causée par les opioïdes (CCO)

Tableau 4 Résumé des essais cliniques déterminants sur la CCO

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets par groupe de traitement (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (H/F)
KODIAC 4	DI, groupes parallèles, contrôlée par placebo avec confirmation de la CCO de 2 semaines et traitement de 12 semaines	Administration orale une fois par jour de naloxégon à 12,5 mg et à 25 mg Phase de traitement de 12 semaines	n = 641 ^a (12,5 mg, 213; 25 mg, 214; placebo, 214)	52,3 (18 - 83)	248/393 ^a
KODIAC 5	DI, groupes parallèles, contrôlée par placebo avec confirmation de la CCO de 2 semaines et traitement de 12 semaines	Administration orale une fois par jour de naloxégon à 12,5 mg et à 25 mg Phase de traitement de 12 semaines	n = 696 ^a (12,5 mg, 232; 25 mg, 232; placebo, 232)	52,1 (19 - 82)	255/441 ^a

^a Patients de l'ensemble de la population incluse dans l'analyse selon l'intention de traiter (ITT).

Abréviations : DI = double insu.

Études sur l'efficacité

L'efficacité de MOVANTIK (oxalate de naloxégon) dans le traitement de la CCO a été évaluée dans deux études identiques multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines chez des patients atteints de CCO et souffrant de douleur non cancéreuse (voir le tableau 4). Les patients prenant au moins 30 unités d'équivalent de morphine d'opioïdes par jour depuis au moins 4 semaines au moment du recrutement et qui rapportaient de la CCO étaient admissibles à l'étude. La CCO a été confirmée sur une période préliminaire de 2 semaines; elle était définie comme l'évacuation de < 3 selles spontanées (SS) par semaine en moyenne accompagnée d'au moins un symptôme de constipation tel qu'efforts de défécation, selles dures/grumeleuses et/ou sensation d'évacuation incomplète/obstruction anorectale dans au moins 25 % des selles. Les patients pouvant présenter une perturbation d'importance clinique de la barrière hémato-encéphalique ont été exclus. Les patients qui présentaient un intervalle QTcF > 500 ms à la sélection, des antécédents récents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou toute autre maladie CV patente ont également été exclus des études cliniques. De plus, les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave ont été exclus.

La réponse au médicament de l'étude chez les patients ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs au cours des 2 semaines précédant le recrutement a été évaluée pendant 12 semaines. La réponse aux laxatifs a été déterminée lors de la visite de sélection au moyen d'un questionnaire administré par le chercheur (*Stool Symptom Screener*; questionnaire de sélection

en fonction des symptômes liés aux selles) sur l'utilisation antérieure de laxatifs et les symptômes de constipation au cours des 2 dernières semaines. Les patients classés comme ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs ont signalé qu'ils avaient utilisé au moins une classe de laxatifs au moins 4 des 14 jours précédant la première visite de l'étude et qu'ils avaient présenté à une intensité modérée, grave ou très grave au moins l'un des symptômes suivants de CCO : selles incomplètes, selles dures, efforts de défécation ou besoin perçu d'aller à la selle, mais incapacité d'y arriver.

Pendant toute la durée de l'étude, les patients n'étaient pas autorisés à utiliser d'autres laxatifs que le bisacodyle à titre de laxatif de secours s'ils n'avaient pas évacué de selles depuis 72 heures. Une SS était définie comme une selle n'ayant pas nécessité la prise de laxatif de secours au cours des dernières 24 heures.

Au total, 652 patients (étude KODIAC 4) et 700 patients (étude KODIAC 5) ont été répartis au hasard pour recevoir 12,5 mg ou 25 mg de MOVANTIK ou un placebo une fois par jour pendant 12 semaines. L'âge moyen des sujets était de 52 ans, 62 % étaient des femmes, 79 % étaient de race blanche et 11 % avaient 65 ans ou plus. La dose quotidienne moyenne d'opioïde en équivalent de morphine était de 138 mg/jour et les patients prenaient des opioïdes depuis 3,6 ans en moyenne pour l'épisode de douleur courant. La dorsalgie et l'arthrite étaient les causes de douleur les plus fréquentes (57 % et 10 %, respectivement). L'utilisation de laxatif a été rapportée chez 71 % des patients dans les 2 semaines précédant le recrutement et chez 84 % dans les 6 mois précédant le recrutement. Les patients ont été stratifiés selon leur réponse aux laxatifs (réponse inadéquate aux laxatifs, réponse adéquate aux laxatifs et réponse inconnue aux laxatifs) et ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des trois traitements dans un rapport de 1:1:1. La procédure de randomisation a été conçue de telle sorte qu'au moins 50 % des patients avaient une réponse inadéquate aux laxatifs.

Le critère principal de l'efficacité était la réponse sur une période de 12 semaines de traitement; la réponse était définie comme ≥ 3 SS par semaine et une variation de ≥ 1 SS par semaine par rapport au départ pendant au moins 9 des 12 semaines de traitement et 3 des 4 dernières semaines de traitement. Le premier des trois critères d'évaluation secondaires ajustés pour la multiplicité était le taux de réponse à 12 semaines dans le sous-groupe de patients ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs.

Résultats de l'étude : Les résultats des études de confirmation ont démontré la durabilité et la constance de l'efficacité de MOVANTIK dans le traitement de la CCO. Dans les deux études, 54 % des patients ont été classés dans le groupe de réponse inadéquate aux laxatifs. Les patients du groupe de réponse inadéquate aux laxatifs traités par MOVANTIK à 25 mg ont affiché un taux de réponse significativement plus élevé que les sujets sous placebo dans les deux études. MOVANTIK à 12,5 mg a entraîné une différence statistiquement significative du taux de réponse par rapport au placebo dans l'étude KODIAC 4 (voir le tableau 5).

Il n'y avait aucune indication définitive que l'efficacité de MOVANTIK diffère selon l'âge, le sexe ou le poids. Par ailleurs, les sujets qui ont participé aux études KODIAC 4 et KODIAC 5 prenaient une grande variété d'opioïdes.

Tableau 5 Analyse du taux de réponse (selle spontanée) des semaines 1 à 12 dans le groupe de réponse inadéquate aux laxatifs, études KODIAC 4 et 5 (ensemble d'analyse en intention de traiter)

	KODIAC 4			KODIAC 5			Données groupées		
	PLA	NGL 12,5 mg	NGL 25 mg	PLA	NGL 12,5 mg	NGL 25 mg	PLA	NGL 12,5 mg	NGL 25 mg
n	118	115	117	121	125	124	239	240	241
% de répondants (valeur de p)	28,8	42,6 (0,028*)	48,7 (0,002*)	31,4	42,4 (0,074)	46,8 (0,014*)	30,1	42,5 (0,005)	47,7 (< 0,001)
Différence dans les taux de répondants (IC à 95 %)		19,9 (7,7; 32,1)			15,4 (3,3; 27,4)			17,6 (9,0; 26,2)	
NGL 25 mg vs PLA									

* Statistiquement significatif selon une procédure de comparaisons multiples.

Abréviations : h = heure; ITT = intention de traiter; NGL = naloxégol; CCO = constipation causée par les opioïdes; PLA = placebo; SS = selle spontanée

La réponse était définie comme ≥ 3 SS par semaine et une variation de ≥ 1 SS par semaine par rapport au départ pendant au moins 9 des 12 semaines de traitement et 3 des 4 dernières semaines de traitement.

Une analyse des réponses identique à l'analyse primaire de l'efficacité, sauf pour l'utilisation des selles spontanées *complètes* au lieu des selles spontanées, a montré que dans les études KODIAC 4 et 5 regroupées, le taux de réponse était plus élevé sous MOVANTIK à 25 mg (20,7 %) que sous placebo (9,6 %), la différence se montant à 11,1 % (valeur de p = 0,001).

Parmi les patients ayant une réponse inadéquate aux laxatifs qui étaient traités par MOVANTIK à 25 mg, environ 54 % (61 % dans l'étude KODIAC 4 et 48 % dans l'étude KODIAC 5) des sujets ont eu une SS dans les 12 heures suivant la première dose.

En outre, les résultats de l'évaluation des critères secondaires (nombre moyen de SS par semaine, nombre moyen de jours par semaine avec une SS, degré moyen d'efforts de défécation et consistance moyenne des selles) ont généralement appuyé les résultats de l'évaluation du critère principal et le bienfait de MOVANTIK pour la CCO chez les patients souffrant de douleur non cancéreuse qui ont une réponse inadéquate aux laxatifs.

Il n'y avait pas de différence d'importance clinique entre MOVANTIK et le placebo dans l'intensité moyenne de la douleur ni de variation d'importance clinique dans la dose quotidienne d'opioïde au cours des études de 12 semaines.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Pharmacodynamie primaire : Le profil pharmacologique du naloxéol a été caractérisé par des essais de liaison *in vitro* qui ont montré que le naloxéol se lie aux récepteurs opioïdes de type μ , δ et κ , l'affinité la plus élevée étant pour les récepteurs opioïdes de type μ . Dans des essais de liaison avec du [³⁵S]GTP γ S, le naloxéol s'est révélé un antagoniste complet et compétitif des récepteurs opioïdes μ humains, dépourvu d'activité agoniste notable. De plus, les données de liaison *in vitro* indiquent que le naloxéol est également un antagoniste des récepteurs opioïdes δ , ainsi qu'un faible agoniste partiel des récepteurs opioïdes κ . Toutefois, le naloxéol n'affiche aucun signe d'activité agoniste à l'égard des récepteurs opioïdes κ dans un système plus physiologique (test du canal déférent chez le lapin).

Dans le cadre des études *in vivo*, le naloxéol a renversé le ralentissement du transit gastro-intestinal provoqué par la morphine à des doses inférieures à celles qui renversent l'analgésie par la morphine, ce qui indique que l'effet périphérique gastro-intestinal désiré est distinct de l'inhibition de l'action de la morphine dans le SNC chez le rat.

Pharmacodynamie secondaire : Le naloxéol a été testé sur un ensemble diversifié de 327 cibles couvrant un large éventail de récepteurs, de canaux ioniques et d'enzymes. Une activité notable n'a été décelée qu'aux récepteurs opioïdes μ , δ et κ .

Pharmacologie de l'innocuité : Le naloxéol n'a exercé aucun effet dans les essais portant sur le comportement général, l'activité convulsivante, l'activité analgésique et le risque d'abus, ce qui porte à croire que le naloxéol est peu susceptible de provoquer des manifestations indésirables par l'intermédiaire du SNC chez l'humain. Ces résultats indiquent également que le risque d'abus d'opioïdes est faible. La CI_{50} du naloxéol sur les canaux ioniques hERG était $> 300 \mu\text{M}$; par ailleurs, le naloxéol s'est révélé inactif à l'égard de sept autres canaux cardiaques. Des effets cardiovasculaires ont été observés dans une étude de télémétrie chez le chien au cours de laquelle le naloxéol a causé des diminutions transitoires non liées à la dose de la tension artérielle systolique et diastolique, de la pression systolique ventriculaire gauche et des indices de contractilité et de relaxation du myocarde. La fréquence cardiaque était aussi légèrement augmentée. La dose sans effet observé (DSEO) pour les baisses de la tension artérielle, de la pression systolique ventriculaire gauche ainsi que de la contractilité et de la relaxation du myocarde était de 5 mg/kg, les expositions maximales étant comparables à l'exposition (C_{max}) chez l'humain à la dose recommandée de 25 mg/jour. Il est peu probable que les résultats télémétriques de l'étude chez le chien aient une importance clinique. Aucun effet cardiovasculaire n'a été observé sur la contractilité de myocytes canins à une concentration allant jusqu'à 100 μM ni dans une préparation de Langendorff de cœur de rat à des concentrations allant jusqu'à 10 μM .

L'absence d'effet du naloxéol sur les canaux ioniques cardiaques et les myocytes cardiaques ainsi que l'absence d'effets cardiovasculaires dans des études de toxicologie à doses répétées indiquent que le naloxéol est peu susceptible d'avoir un effet direct sur le cœur ou les paramètres de l'ECG.

Des études de pléthysmographie, de la vidange gastrique, du transport intestinal et de la fonction rénale chez le rat ont révélé que le naloxéol était peu susceptible d'avoir des effets indésirables sur l'appareil respiratoire, l'appareil digestif ou le système rénal à la dose recommandée chez l'humain.

Pharmacocinétique : Les paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion du naloxéol ont été examinés *in vitro* (dans des cellules Caco-2, des hépatocytes et du tissu cérébral) ainsi qu'*in vivo* (chez la souris, le rat, le chien, des primates non humains et l'humain). Le naloxéol est considéré comme une molécule à faible perméabilité. La fraction libre du naloxéol dans le plasma *in vitro* variait entre 47 % et 100 % dans les espèces étudiées. Des études de perfusion cérébrale ont montré que la vitesse d'entrée du naloxéol dans le cerveau (4,1 pmol/g de cerveau/seconde), semblable à la faible pénétration de la substance de référence, l'aténolol (5,17 pmol/g de cerveau/seconde), était moins élevée que celle de la naloxone (60,2 pmol/g de cerveau/seconde). Le faible risque de pénétration dans le cerveau a été confirmé dans une étude d'autoradiographie quantitative du corps entier chez le rat. Dans cette espèce, l'excrétion biliaire a contribué considérablement à l'élimination du ¹⁴C-naloxéol après une seule administration par voie orale. *In vitro*, le naloxéol semble être un substrat de l'isozyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) et de la glycoprotéine P, et semble être associé à un faible risque d'inhibition des enzymes du cytochrome P450. Les études du métabolisme *in vitro* à l'aide d'hépatocytes ont mis en évidence une similitude des voies métaboliques dans toutes les espèces examinées, et tous les métabolites observés dans les hépatocytes humains ont également été observés dans les hépatocytes d'origine animale.

TOXICOLOGIE

Toxicologie animale

La plupart des effets observés dans les deux principales espèces évaluées sur le plan toxicologique lors des études déterminantes sur la toxicité de doses répétées, le rat et le chien, ainsi que la souris à titre de deuxième espèce de rongeur pour l'évaluation de la cancérogénicité, ont été généralement limités aux effets sur le poids corporel et la consommation de nourriture, ainsi qu'aux altérations liées au stress qui se sont produites à une dose supérieure à la DSEO et généralement à la dose maximale tolérée ou à une dose s'en approchant. Bien que la plupart des résultats des études sur la toxicité de doses répétées ne soient probablement pas liés à l'inhibition de la signalisation des récepteurs opioïdes, l'observation de selles molles/diarrhée liées à la dose chez le chien pourrait refléter des effets pharmacologiques exagérés. Certains résultats, tels que l'ataxie, les tremblements et le comportement hypoactif observés à dose élevée chez le chien, témoignaient probablement d'une exposition du SNC. Le seul organe cible reconnu dans les principales espèces évaluées pour la toxicité était le foie (augmentation du poids et hypertrophie chez le rat, augmentation du poids chez le chien), mais ces altérations étaient légères, non nocives et réversibles. Les

paramètres de pharmacologie de l'innocuité étaient inclus dans les études sur la toxicité de doses répétées, et les paramètres cardiovasculaires ont été évalués dans toutes les études chez le chien. Aucun effet indésirable sur la tension artérielle et les paramètres de l'ECG (y compris la fréquence cardiaque et l'intervalle QTcV, le temps de mesure/occasion d'enregistrement uniques) n'a été observé chez le chien à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour.

Dans les études sur la toxicité chronique chez le rat (6 mois) et le chien (9 mois), la DSEO a été de 200 mg/kg/jour à des expositions d'au moins 248 fois (rat) et 165 fois (chien) la dose recommandée chez l'humain. Ainsi, les altérations constatées lors des études de doses répétées ne surviennent qu'à des expositions considérées comme étant suffisamment supérieures à la dose recommandée chez l'humain et, par conséquent, de peu d'importance pour l'utilisation clinique.

Cancérogenèse

Les études sur le pouvoir cancérigène du naloxéol ont été effectuées chez des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1. Dans une étude de 104 semaines chez des souris CD-1, le naloxéol ne s'est pas révélé cancérigène. Le naloxéol a été administré par voie orale à des rats à des doses de 40, 120 et 400 mg/kg/jour pendant au moins 93 semaines. Le naloxéol n'a pas causé d'augmentation des tumeurs chez les rats femelles. Chez les mâles, une hausse liée à la dose des adénomes des cellules de Leydig et de l'hyperplasie des cellules interstitielles a été observée à une dose de 120 mg/kg/jour ou plus. Une diminution liée à la dose de l'incidence des adénomes hypophysaires a été relevée chez les rats mâles à une dose de 400 mg/kg/jour et chez les rats femelles à une dose de 120 mg/kg/jour et plus. Une diminution liée à la dose de l'incidence des carcinomes mammaires chez les femelles a été constatée à une dose de 120 mg/kg/jour et plus. La dose sans effet observé en ce qui a trait à la hausse de l'incidence des tumeurs était de 40 mg/kg/jour chez les rats mâles et de 400 mg/kg/jour chez les femelles, soit 51 fois (mâles) et 1030 fois (femelles) l'exposition (ASC) chez l'humain à la dose recommandée de 25 mg/jour. Les altérations néoplasiques observées sont des effets d'origine hormonale et centrale bien connus chez le rat et dénués de pertinence pour les humains.

Mutagenèse

Le pouvoir génotoxique du naloxéol a été évalué dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*. Le naloxéol n'a été associé à aucune activité mutagène dans un test de mutation bactérienne (Ames). Il n'a pas non plus provoqué de mutations de la TK dans le test du lymphome de souris ni de lésions chromosomiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. L'ensemble des données probantes sur le naloxéol appuie la conclusion que ce composé n'est pas génotoxique et ne comporte pas de risque de cancérogénicité chez l'humain.

Reproduction et développement

Le naloxéol s'est révélé sans effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg par jour (plus de 1000 fois l'exposition thérapeutique (ASC) chez l'humain à la dose recommandée de 25 mg/jour).

Le naloxécol n'a exercé aucun effet sur le développement foetal à des doses orales allant jusqu'à 750 mg/kg par jour chez le rat (1452 fois l'exposition thérapeutique [ASC] chez l'humain à la dose recommandée de 25 mg/jour) et jusqu'à 150 mg/kg par jour chez le lapin (79 fois l'exposition thérapeutique [ASC] chez l'humain à la dose recommandée de 25 mg/jour). Le naloxécol n'a eu aucun effet sur la parturition ou le développement postnatal chez le rat à des expositions équivalent à 225 fois l'exposition (C_{max}) chez l'humain à la dose recommandée de 25 mg/jour). La pertinence des effets observés sur le développement chez le rat et le lapin pour l'innocuité chez l'humain est considérée comme négligeable étant donné que ces effets sont survenus à des expositions maternelles sans importance clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):835-42.
2. Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61(7):1181-7.
3. Webster L, Dhar S, Eldon M *et al.* A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain* 2013;154:1542-50.
4. Chey WD, Webster L, Sostek M *et al.* Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370:2387–96.
5. Webster L, Chey WD, Tack J *et al.* Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:771-779.
6. Coyne KS, Currie BM, Holmes WC *et al.* Assessment of a Stool Symptom Screener and Understanding the Opioid-Induced Constipation Symptom Experience. Publiée en ligne le 18 septembre 2014. Patient. DOI 10.1007/s40271-014-0087-7.
7. Tack J, Lappalainen J, Diva U *et al.* Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. *United European Gastroenterology Journal*, Accepted July 27, 2015. DOI: 10.1177/2050640615604543.

IMPORTANT : À LIRE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOUMATEURS

Pr **MOVANTIK**[®]
comprimés de naloxécol

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MOVANTIK et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MOVANTIK. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

RAISON D'UTILISER CE MÉDICAMENT :
MOVANTIK (oxalate de naloxécol) est utilisé pour le traitement de la constipation causée spécifiquement par la prise régulière de médicaments contre la douleur appelés opioïdes. Il est utilisé en présence de douleur non cancéreuse lorsque des laxatifs n'ont pas procuré de soulagement acceptable de la constipation.

La constipation associée aux opioïdes peut entraîner des symptômes comme les suivants :

- Douleurs à l'estomac;
- Effort de défécation au niveau du rectum (besoin de forcer grandement pour expulser les selles, ce qui peut aussi entraîner de la douleur à l'anus durant l'effort d'expulsion);
- Selles dures (selles qui sont « dures comme de la roche »);
- Vidange incomplète du rectum (après la défécation, sensation qu'il reste encore dans le rectum des selles à expulser).

EFFETS DE CE MÉDICAMENT :

Les opioïdes peuvent ralentir le transit intestinal et causer de la constipation. MOVANTIK est un antagoniste des récepteurs opioïdes à action périphérique. Cela signifie que MOVANTIK bloque les effets constipants des opioïdes dans l'intestin sans influencer sur le soulagement de la douleur procuré par l'opioïde que vous prenez. Environ la moitié des patients peuvent s'attendre à aller à la selle dans les 12 heures qui suivent la prise de la première dose de MOVANTIK.

CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT :

Ne prenez pas MOVANTIK si :

MOVANTIK^{MD} (naloxegol) Monographie

- Vous êtes allergiques à l'oxalate de naloxécol ou à d'autres médicaments de cette classe, ou à l'un des ingrédients de MOVANTIK (voir INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS).
- Vos intestins sont ou pourraient être bloqués, ou encore vous avez été prévenu que vos intestins sont à risque d'être bloqués.
- Vous prenez certains autres médicaments, tels que le kétoconazole ou le voriconazole (pour traiter une infection fongique), la clarithromycine (un antibiotique) ou le ritonavir (pour le VIH).

INGRÉDIENT MÉDICINAL :

Naloxécol (sous forme d'oxalate de naloxécol)

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS :

Les comprimés MOVANTIK contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gallate de propyle, hypromellose, macrogol 400, mannitol, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium.

FORMES PHARMACEUTIQUES :

MOVANTIK est offert en comprimés à 12,5 mg et à 25 mg. Les comprimés à 12,5 mg sont ovales, biconvexes, mauves et pelliculés et portent l'inscription «12.5» d'un côté et «nGL» de l'autre. Les comprimés à 25 mg sont ovales, biconvexes, mauves et pelliculés et portent l'inscription «25» d'un côté et «nGL» de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à utiliser MOVANTIK, consultez votre professionnel de la santé si :

- Vous souffrez de graves ulcères d'estomac, de la maladie de Crohn ou de diverticulite (maladie caractérisée par l'inflammation du tube digestif), de cancer du tube digestif ou du « péritoine » (la membrane recouvrant la région de l'estomac) ou de tout problème de santé qui pourrait causer des dommages à la paroi intestinale.
- Vous avez présentement des douleurs à l'estomac et/ou de la diarrhée qui sont intenses ou persistantes.
- La fonction de la barrière hémato-encéphalique dans votre cerveau est altérée, en raison d'une lésion cérébrale récente ou de la présence d'une maladie du système nerveux central comme la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer.
- Vous n'obtenez aucun soulagement de la douleur avec l'opioïde que vous prenez ou vous présentez des symptômes du syndrome de sevrage des opioïdes.
- Vous avez des problèmes touchant les reins.
- Vous avez de graves problèmes de foie (étant donné que l'utilisation de MOVANTIK n'est pas recommandée dans ce cas).
- Vous prenez de la méthadone.

- Vous avez subi une crise cardiaque au cours des 6 derniers mois, ou vous avez souffert d'insuffisance cardiaque ou d'autres troubles cardiaques.
- Vous prenez d'autres médicaments quels qu'ils soient, y compris des médicaments sans ordonnance ou des produits naturels (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Si vous êtes enceinte ou si vous planifiez de devenir enceinte, l'utilisation de MOVANTIK n'est pas recommandée.

Si vous allaitez ou si vous planifiez d'allaiter, l'utilisation de MOVANTIK n'est pas recommandée. La prise de MOVANTIK pendant l'allaitement peut provoquer un sevrage des opioïdes chez votre bébé.

Vous devez consulter votre médecin si vous devez cesser de prendre votre opioïde pendant plus de 24 heures durant le traitement par MOVANTIK.

Si des douleurs à l'estomac et/ou de la diarrhée intenses ou persistantes apparaissent, vous devez cesser de prendre MOVANTIK et aviser immédiatement votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé des autres médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris des laxatifs. Cela comprend les médicaments vendus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes médicinales.

Informez votre professionnel de la santé si vous prenez les médicaments ou remèdes suivants qui pourraient interagir avec MOVANTIK :

- Certains médicaments tels que le kétoconazole ou le voriconazole (pour traiter les infections fongiques), la clarithromycine (un antibiotique) ou le ritonavir (pour le VIH);
- Certains médicaments tels que la rifampine (un antibiotique), la carbamazépine ou la phénytoïne (pour l'épilepsie);
- Certains médicaments tels que le diltiazem ou le vérapamil (pour l'hypertension ou les douleurs thoraciques) ou l'érythromycine (un antibiotique).
- Méthadone;
- Millepertuis, une plante médicinale (*Hypericum perforatum*);
- Pamplemousse ou jus de pamplemousse;
- Certains médicaments dits 'antagonistes des opioïdes' tels que la naltrexone et la naloxone (pour contrer les effets des opioïdes).

Assurez-vous de bien connaître tous les médicaments que vous prenez. Ayez une liste de ces médicaments sur vous pour la montrer à votre professionnel de la santé.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

MOVANTIK n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans, étant donné qu'il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

MOVANTIK doit être pris à jeun le matin au moins 1 heure avant le premier repas de la journée ou 2 heures après. Vous ne devez pas consommer de pamplemousse ou du jus de pamplemousse lorsque vous prenez MOVANTIK.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Si vous avez de la difficulté à avaler le comprimé entier, vous pouvez le broyer et le mélanger avec de l'eau comme suit :

- Broyez le comprimé sous forme de poudre.
- Versez la poudre dans un demi-verre d'eau non gazéifiée à température ambiante (120 mL ou 4 onces).
- Mélangez et buvez immédiatement.
- Pour vous assurer d'avoir pris tout le médicament, rincez le verre vide avec un autre demi-verre d'eau non gazéifiée à température ambiante (120 mL ou 4 onces) et buvez.

Si vous êtes incapable d'avaler les comprimés MOVANTIK et avez une sonde nasogastrique, MOVANTIK peut être administré comme suit :

1. Rincez la sonde nasogastrique avec 1 once (30 mL) d'eau à l'aide d'une seringue de 60 mL.
2. Broyez le comprimé sous forme de poudre dans un contenant et mélangez avec environ 2 onces (60 mL) d'eau.
3. Aspirez le mélange à l'aide de la seringue de 60 mL et administrez le contenu de la seringue par la sonde nasogastrique.
4. Ajoutez environ 2 onces (60 mL) d'eau dans le même contenant utilisé pour préparer la dose de MOVANTIK.

Aspirez l'eau à l'aide de la même seringue de 60 mL et utilisez l'eau au complet pour rincer la sonde nasogastrique et tout médicament qui reste dans la sonde nasogastrique afin de l'acheminer à l'estomac.

Vous pourriez aller à la selle dans les 12 heures suivant votre première dose de MOVANTIK.

DOSE HABITUELLE :

Prenez toujours ce médicament en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Adultes : La dose recommandée est de 25 mg par voie orale, une fois par jour.

Lorsque vous commencez le traitement par MOVANTIK, vous devez cesser de prendre tous les laxatifs que vous utilisiez; vous

pouvez recommencer à prendre des laxatifs lorsque votre médecin vous indique de le faire.

SURDOSE :

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

DOSE OUBLIÉE :

Ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre un comprimé dépend de l'intervalle avant la dose suivante.

- S'il reste 12 heures ou plus avant votre dose suivante : Prenez le comprimé oublié dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- S'il reste moins de 12 heures avant votre dose suivante : Sautez la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas une double dose (deux doses en même temps) pour compenser un comprimé oublié.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les autres médicaments, MOVANTIK peut causer des effets secondaires, même si ce ne sont pas tous les patients qui en présentent.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir avec MOVANTIK :

- Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 patient sur 10) : douleurs à l'estomac, diarrhée (selles liquides fréquentes).
- Fréquents (peuvent toucher plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 sur 10) : gaz, nausées, vomissements, congestion ou écoulement nasal, mal de tête, transpiration excessive.
- Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à un patient sur 100) : symptômes de sevrage des opioïdes (peuvent inclure nausées, vomissements, diarrhée, transpiration excessive, douleurs musculaires, larmoiement accru, insomnie, bâillements, chaire de poule, écoulement du nez, dilatation de la pupille, humeur dépressive, fièvre).

Inconnu: hypersensibilité, perforation gastro-intestinale.

Cessez de prendre MOVANTIK et avisez immédiatement votre médecin si :

- Vous ressentez des douleurs intenses ou persistantes à l'estomac, étant donné que des cas de perforation gastro-intestinale (un trou dans l'intestin ou l'estomac) sont survenus.

ou

- Vous avez une diarrhée **grave** (liquide, sanglante ou persistante).

D'autres effets secondaires peuvent se produire lorsqu'on utilise MOVANTIK.

Si l'un de ces effets secondaires persiste ou s'aggrave, ou si vous remarquez des effets secondaires qui n'apparaissent pas dans la présente notice, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

MOVANTIK doit être gardé hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez vos comprimés MOVANTIK à température ambiante (15-30 °C).

La date limite d'utilisation de ce médicament est imprimée sur l'emballage. Ne prenez pas de médicament de cet emballage après cette date.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En composant le numéro sans frais
1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais
1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://hc-sc.gc.ca/index-eng.php> ou en communiquant avec Thérapeutique Knight inc. au : medinfo@gudknight.com, ou renseignements 1-844-483-5636

Cette notice a été préparée par : Thérapeutique Knight inc., Montréal, Québec, H3Z 3B8

MOVANTIK^{MD} est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par Thérapeutique Knight inc.

Dernière révision : 11 décembre 2019