

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS AU SUJET DES
MÉDICAMENTS

Pr **VIBERZI™**

éluxadoline

comprimés à 75 mg et à 100 mg

agoniste des récepteurs des opiacés μ / antagoniste des récepteurs des opiacés δ

Allergan Pharma Co.
85 Enterprise Blvd., Suite 500
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date de rédaction :
Le 26 janvier 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 190162

VIBERZI™ est une marque de commerce d'Allergan Holdings Unlimited Company, utilisée sous licence par Allergan Pharma Co.

©Allergan 2017. Tous droits réservés

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 11 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 14 |
| SURDOSAGE | 15 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 18 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 18 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 19 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 19 |
| ESSAIS CLINIQUES | 20 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 23 |
| TOXICOLOGIE | 27 |
| RÉFÉRENCES | 29 |
| | |
| RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS | 30 |

PrVIBERZI™

(éluxadoline)
comprimés à 75 mg et à 100 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|-----------------------|------------------------------------|---|
| Orale | Comprimés 75 mg et 100 mg | Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VIBERZI (éluxadoline) est indiqué pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) chez les adultes.

Dans les essais cliniques, VIBERZI a permis d'améliorer la consistance des selles de manière plus manifeste qu'il a permis d'atténuer la douleur abdominale.

Gériatrie (> 65 ans) :

VIBERZI n'a pas été étudié chez les patients de 65 ans et plus dans le cadre d'une étude spécifiquement dédiée. Dans les essais cliniques, 8 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et une proportion plus élevée de patients âgés ont présenté des effets indésirables, en comparaison avec les plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de VIBERZI chez les enfants n'ont pas été établies et, par conséquent, son usage chez les enfants n'est pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS

VIBERZI est contre-indiqué pour les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à l'éluxadoline, à l'un des ingrédients de sa préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie;
- qui présentent une obstruction connue ou soupçonnée des canaux biliaires, ou une maladie ou une dysfonction du sphincter d'Oddi. Chez ces patients, le risque de spasme du sphincter d'Oddi est plus élevé;
- sans vésicule biliaire. Chez ces patients, le risque de spasme du sphincter d'Oddi est plus élevé;
- qui souffrent d'alcoolisme, qui consomment de l'alcool de façon excessive ou qui présentent une dépendance à l'alcool, ou les patients qui boivent plus de trois boissons alcoolisées par jour. Chez ces patients le risque de pancréatite aiguë est plus élevé.
- qui présentent des antécédents de pancréatite ou des maladies structurelles du pancréas, y compris une obstruction connue ou soupçonnée du canal pancréatique. Chez ces patients le risque de pancréatite aiguë est plus élevé.
- qui présentent une insuffisance hépatique grave (classes A, B et C de Child-Pugh). Chez ces patients, le risque d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'éluxadoline est important;
- qui présentent des antécédents de constipation chronique ou grave, les séquelles d'une constipation ou une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée. Chez ces patients, le risque de graves complications d'une occlusion intestinale est possible.
- qui prennent des inhibiteurs puissants de l'OATP1B1 (p. ex. de la cyclosporine) en concomitance.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Spasme du sphincter d'Oddi

Comme c'est le cas pour tout autre agent exerçant un effet agoniste sur les récepteurs des opiacés mu, VIBERZI est associé à un risque plus élevé de spasme du sphincter d'Oddi, qui peut

entraîner une pancréatite ou une augmentation du taux d'enzymes hépatiques qui provoque une douleur abdominale aiguë (p. ex., douleur de type biliaire).

Dans le cadre des études cliniques, un spasme du sphincter d'Oddi a été observé chez moins de 1 % des patients ayant reçu VIBERZI. Chez la majorité de ces patients, cet effet indésirable s'est manifesté pendant la première semaine de traitement, et il est disparu après l'arrêt du traitement avec VIBERZI. Tous les cas de spasme du sphincter d'Oddi ont été observés chez des patients sans vésicule biliaire; VIBERZI est contre-indiqué chez ces patients, car le risque de spasme du sphincter d'Oddi est alors plus élevé (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients qui sont atteints d'une maladie ou d'un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi connu ou suspecté ou d'une maladie des voies biliaires ou pancréatiques, y compris des antécédents de pancréatite, ne doivent pas recevoir VIBERZI (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il faut demander aux patients de cesser de prendre VIBERZI et de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes évoquant un spasme du sphincter d'Oddi, comme une augmentation marquée des douleurs abdominales (p. ex., douleur épigastrique ou biliaire [c.-à-d., dans le quadrant supérieur droit] aiguë) pouvant irradier dans le dos ou les épaules, avec ou sans nausées et vomissements. Le traitement avec VIBERZI ne doit pas être repris chez les patients qui ont présenté une obstruction des canaux biliaires ou un spasme du sphincter d'Oddi pendant qu'ils recevaient le médicament (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pancréatite

Pendant le traitement avec VIBERZI, les patients peuvent être exposés à un risque plus élevé de pancréatite, non associée à un spasme du sphincter d'Oddi. D'autres cas de pancréatite, non associés à un spasme du sphincter d'Oddi, ont été rapportés chez moins de 1 % des patients ayant reçu VIBERZI dans le cadre des études cliniques. La majorité de ces cas ont été associés à une consommation excessive d'alcool. Tous les événements pancréatiques, associés ou non à un spasme du sphincter d'Oddi, sont disparus après l'arrêt du traitement avec VIBERZI; les patients n'ont présenté aucune défaillance d'organes ou complication locale ou générale (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut demander aux patients d'éviter la consommation excessive d'alcool, que ce soit de façon ponctuelle ou à long terme, pendant le traitement avec VIBERZI. Les patients doivent être suivis de près afin de déceler les signes et les symptômes d'une pancréatite. Il faut demander aux patients de cesser de prendre VIBERZI et de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes évoquant une pancréatite, comme l'apparition ou l'augmentation d'une douleur abdominale ou épigastrique aiguë irradiant dans le dos et les épaules, avec ou sans nausées et vomissements (voir CONTRE-INDICATIONS).

Constipation

Il existe une possibilité de risque accru de constipation avec la prise de VIBERZI. Si les patients présentent une constipation grave d'une durée de plus de 4 jours, il faut leur demander de cesser de prendre VIBERZI et de consulter un médecin.

Sujets atteints d'insuffisance hépatique

Comparativement aux sujets dont la fonction hépatique est normale, chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (classe A, B ou C de Child-Pugh) l'exposition générale à l'éluxadoline et la demi-vie (t_{1/2}) terminale d'élimination sont nettement augmentées (de 4,4 heures jusqu'à 22 heures) après l'administration de VIBERZI par voie orale. Le risque d'effets indésirables peut être accru de façon marquée (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières). Par conséquent, VIBERZI est contre-indiqué chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Toxicomanie

Dans les deux études sur le potentiel de toxicomanie chez l'humain, on a rapporté que l'euphorie était de 3 à 5 fois plus fréquente qu'avec le placebo chez des utilisateurs d'opiacés à des fins récréatives non-dépendants, traités avec des doses orales uniques de 100 à 1 000 mg, et qu'elle était plus fréquente qu'avec le placebo (0 %) avec des doses administrées par voie intranasale de 100 mg (21,9 %) et de 200 mg (18,8 %). Par conséquent, l'éluxadoline peut entraîner une dépendance psychologique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Dépendance et tolérance

Dans le cadre d'une étude clinique de 52 semaines, aucun signe de dépendance physique ou de syndrome de sevrage attribuable à VIBERZI n'a été constaté d'après le signalement des effets indésirables ou selon l'échelle d'évaluation subjective des symptômes de sevrage aux opioïdes (Subjective Opiate Withdrawal Scale ou SOWS). Les données chez l'animal laissent entendre que le potentiel de toxicomanie par voie intraveineuse chez l'humain ne peut pas être écarté (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'éluxadoline n'a pas été étudiée chez les femmes enceintes, et il ne faut donc pas administrer VIBERZI pendant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : L'éluxadoline n'a pas été étudiée chez les femmes qui allaitent, et il ne faut donc pas administrer VIBERZI chez les femmes qui allaitent. On ignore si l'éluxadoline est excrétée dans le lait maternel humain; toutefois, dans les études chez l'animal, l'éluxadoline était excrétée dans le lait maternel des rates après l'administration orale du médicament (voir TOXICOLOGIE - Effets toxiques sur la reproduction et le développement).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'administration de VIBERZI n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité de VIBERZI n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

Gériatrie (> 65 ans) : Des 1 795 patients atteints du SCI-D ayant participé aux études cliniques sur VIBERZI et qui ont reçu les comprimés de 75 mg ou de 100 mg deux fois par jour, 139

(7,7 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 15 (0,8 %), d'au moins 75 ans. De plus, dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le type des effets indésirables chez les patients âgés et les patients plus jeunes; toutefois, une proportion plus élevée de patients âgés ont présenté des effets indésirables graves (66 % vs 59 %), en comparaison avec les plus jeunes (9 % vs 4 %), ainsi que des réactions gastro-intestinales indésirables ((39 % vs 28 %). Par conséquent, chez les patients de 65 ans et plus, la dose de VIBERZI doit être de 75 mg deux fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Surveillance et essais de laboratoire

Aucune analyse initiale et aucun suivi systématique ne sont nécessaires.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo menées auprès d'adultes atteints de SCI-D, 1 032 patients ont été exposés à 100 mg 2 f.p.j. (505 pendant 6 mois et 243 pendant un an) et 807 patients ont été exposés à 75 mg 2 f.p.j. (496 pendant 6 mois et 245 pendant un an). Dans les essais de phase III, la proportion de patients traités par VIBERZI à 100 mg qui ont rapporté des événements indésirables légers, modérés et graves était de 24, de 25 et de 10 %, respectivement.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés (incidence > 5 %) étaient la constipation, les nausées et des douleurs abdominales.

Les événements indésirables graves ont été rapportés chez 4,2 % des patients traités avec la dose de 75 mg, 4,0 % des patients traités avec VIBERZI à 100 mg et 2,6 % des patients traités avec le placebo. Aucun cas de constipation grave n'a été observé. Des cas graves de pancréatite et de spasme du sphincter d'Oddi peuvent survenir, mais ils sont peu courants (moins de 1 % des patients).

Environ 8,3 % des patients ayant reçu VIBERZI à 75 mg, 7,8 % des patients ayant reçu VIBERZI à 100 mg et 4,3 % des patients ayant reçu le placebo ont abandonné le traitement de façon prématurée en raison d'effets indésirables. Dans les groupes de patients recevant VIBERZI, les raisons les plus fréquentes de l'abandon du traitement associé à un effet indésirable étaient la constipation (1 % pour la dose de 75 mg et 2 % pour la dose de 100 mg) et des douleurs abdominales (1 % pour les doses de 75 mg et de 100 mg). En comparaison, moins de 1 % des patients du groupe placebo ont abandonné le traitement en raison d'une constipation ou des douleurs abdominales.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données ci-dessous décrivent les effets indésirables survenus lors des trois études cliniques à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de plus de 1 700 adultes atteints de SCI-D qui ont reçu VIBERZI à 75 mg ou à 100 mg deux fois par jour pendant jusqu'à 52 semaines dans le cadre d'une étude de phase III, pendant jusqu'à 26 semaines dans une autre étude de phase III et pendant jusqu'à 12 semaines dans une étude de phase II (voir le Tableau 1).

Tableau 1 – Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités avec VIBERZI et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans le cadre d'études regroupées contrôlées par placebo et menées auprès de patients atteints de SCI-D

| | VIBERZI 75 mg 2 f.p.j. n = 807 (%) | VIBERZI 100 mg 2 f.p.j. n = 1 032 (%) | Placebo 2 f.p.j. n = 975 (%) |
|---|---|--|---|
| Nombre de sujets chez qui on a signalé au moins un effet indésirable | 486 (60,2) | 575 (55,7) | 533 (54,7) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Constipation | 60 (7,4) | 84 (8,1) | 24 (2,5) |
| Nausées | 65 (8,1) | 73 (7,1) | 49 (5,0) |
| Douleurs abdominales* | 45 (5,6) | 68 (6,6) | 38 (3,9) |
| Vomissements | 32 (4,0) | 43 (4,2) | 12 (1,2) |
| Reflux gastro-œsophagien pathologique** | 24 (3,0) | 33 (3,2) | 21 (2,2) |
| Distension abdominale | 21 (2,6) | 28 (2,7) | 15 (1,5) |
| Flatulences | 21 (2,6) | 33 (3,2) | 17 (1,7) |
| Sécheresse de la bouche | 15 (1,9) | 13 (1,3) | 15 (1,5) |
| Diarrhée | 14 (1,7) | 13 (1,3) | 10 (1,0) |
| Infections et infestations | | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 27 (3,3) | 53 (5,1) | 38 (3,9) |
| Rhinopharyngite | 33 (4,1) | 31 (3,0) | 33 (3,4) |
| Bronchite | 26 (3,2) | 30 (2,9) | 21 (2,2) |
| Infection urinaire | 17 (2,1) | 18 (1,7) | 17 (1,7) |
| Gastro-entérite virale | 22 (2,7) | 14 (1,4) | 18 (1,8) |
| Gastro-entérite | 14 (1,7) | 10 (1,0) | 13 (1,3) |
| Troubles du système nerveux | | | |
| Étourdissements | 21 (2,6) | 33 (3,2) | 21 (2,2) |
| Somnolence | 1 (0,1) | 11 (1,1) | 3 (0,3) |
| Migraine | 10 (1,2) | 1 (0,1) | 11 (1,1) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | |
| Arthralgies | 12 (1,5) | 14 (1,4) | 13 (1,3) |
| Épreuves de laboratoire | | | |
| Hausse de l'alanine aminotransférase (ALAT) | 17 (2,1) | 26 (2,5) | 14 (1,4) |
| Hausse de l'aspartate aminotransférase (ASAT) | 13 (1,6) | 15 (1,5) | 9 (0,9) |

Tableau 1 – Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités avec VIBERZI et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans le cadre d'études regroupées contrôlées par placebo et menées auprès de patients atteints de SCI-D

| | VIBERZI 75 mg 2 f.p.j. n = 807 (%) | VIBERZI 100 mg 2 f.p.j. n = 1 032 (%) | Placebo 2 f.p.j. n = 975 (%) |
|---|---|--|---|
| Troubles généraux | | | |
| Fatigue | 21 (2,6) | 20 (1,9) | 23 (2,4) |
| Lésions, intoxications et complications d'une intervention | | | |
| Contusion | 11 (1,4) | 9 (0,9) | 8 (0,8) |
| Chutes | 13 (1,6) | 9 (0,9) | 4 (0,4) |
| Entorse articulaire | 7 (0,9) | 11 (1,1) | 6 (0,6) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | |
| Douleur pharyngolaryngée | 12 (1,5) | 11 (1,1) | 10 (1,0) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | | |
| Éruption cutanée*** | 22 (2,7) | 28 (2,7) | 15 (1,5) |
| Affections psychiatriques | | | |
| Anxiété | 10 (1,2) | 20 (1,9) | 17 (1,7) |
| Dépression | 9 (1,1) | 12 (1,2) | 11 (1,1) |
| Affections vasculaires | | | |
| Hypertension | 20 (2,5) | 14 (1,4) | 16 (1,6) |

* Le terme « douleurs abdominales » se rapporte à ce qui suit : douleur abdominale, douleur dans le bas de l'abdomen et douleur dans le haut de l'abdomen

** Le terme reflux gastro-œsophagien pathologique se rapporte à ce qui suit : reflux gastro-œsophagien pathologique, dyspepsie et gastrite. Les fréquences d'effets indésirables de type gastrite étaient les suivantes : 0,1, 1,0 et 0,1 % pour les doses de 75 et de 100 mg du médicament et le placebo, respectivement.

** Le terme « éruption cutanée » se rapporte à ce qui suit : dermatite, dermatite allergique, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, urticaire et urticaire idiopathique

La constipation était l'effet indésirable le plus souvent signalé par les patients traités avec VIBERZI. La majorité des cas de constipation ont été observés pendant les trois premiers mois du traitement et près de 50 % des cas se sont déclarés pendant les deux premières semaines de traitement. Les taux de constipation grave étaient inférieurs à 1 % chez les patients recevant VIBERZI à 75 mg et à 100 mg. Au total, 1,5 % des patients prenant le médicament à 100 mg 2 f.p.j., 1,1 % avec 75 mg 2 f.p.j. et 0,3 % avec le placebo ont abandonné l'étude ou le traitement à cause de la constipation.

Spasme du sphincter d'Oddi

Dans le cadre des études cliniques, un spasme du sphincter d'Oddi a été observé chez 0,2 % (2/807) des patients recevant VIBERZI à 75 mg deux fois par jour, chez 0,8 % (8/1 032) des patients recevant VIBERZI à 100 mg deux fois par jour et chez 0 % des patients recevant le placebo.

- Des 807 patients recevant la dose de 75 mg, un patient (0,1 %) a présenté un spasme du sphincter d'Oddi accompagné de douleurs abdominales, mais en présence d'un taux de lipase moins de trois fois supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN), et un patient (0,1 %) a présenté un spasme du sphincter d'Oddi se manifestant par une augmentation du taux d'enzymes hépatiques associée à des douleurs abdominales.
- Des 1 032 patients ayant reçu la dose de 100 mg, un patient (0,1 %) a présenté un spasme du sphincter d'Oddi se manifestant sous forme de pancréatite, et sept patients (0,7 %) ont présenté un spasme du sphincter d'Oddi se manifestant par une augmentation du taux d'enzymes hépatiques associée à des douleurs abdominales.

Chez les patients sans vésicule biliaire, 2 patients sur 165 (1,2 %) et 8 patients sur 184 (4,3 %) ayant reçu les doses de 75 mg et de 100 mg, respectivement, ont présenté un spasme du sphincter d'Oddi, comparativement à aucun (0 %) des 1 317 patients avec vésicule biliaire ayant reçu l'une ou l'autre des doses de 75 mg et de 100 mg.

Des patients qui ont présenté un spasme d'Oddi, 80 % (8/10) ont signalé l'apparition des symptômes pendant la première semaine de traitement. Dans le seul cas de pancréatite induite par un spasme du sphincter d'Oddi, cette affection s'est manifestée dans les minutes qui ont suivi la première dose de VIBERZI et elle est disparue dans les 24 heures suivant l'arrêt du traitement. Aucun cas de spasme du sphincter d'Oddi n'est survenu plus d'un mois après le début du traitement. Tous les effets indésirables sont disparus après l'arrêt du traitement avec VIBERZI, les symptômes s'atténuant généralement le jour suivant.

Pancréatite

D'autres cas de pancréatite non associés à un spasme du sphincter d'Oddi ont été rapportés chez 2 des 807 patients (0,2 %) recevant VIBERZI à 75 mg deux fois par jour et chez 3 des 1 032 patients (0,3 %) recevant VIBERZI à 100 mg deux fois par jour, comparativement à 0 % des patients du groupe placebo. De ces 5 cas, 3 ont été associés à une consommation excessive d'alcool et un cas a été associé à de la boue biliaire; dans un cas, le patient a abandonné le traitement avec VIBERZI 2 semaines avant l'apparition des symptômes. Tous les événements pancréatiques sont disparus une fois les taux de lipase normalisés, après l'arrêt du traitement avec VIBERZI; dans 80 % (4/5) des cas, les événements sont disparus moins d'une semaine après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables du médicament moins courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables rapportés chez moins de 1 % des patients atteints du SCI-D sont énumérés ci-dessous, par système organique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : sensation d'ébriété

Troubles du système nerveux : sédation

Troubles psychiatriques : état euphorique

Troubles respiratoires : asthme, bronchospasme, insuffisance respiratoire, respiration sifflante

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Dans le cadre des études cliniques portant sur VIBERZI, des hausses sporadiques des enzymes hépatiques ont été observées tant dans les groupes recevant de l'éluxadoline que dans le groupe placebo.

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo et par comparateur actif menée auprès d'adultes en santé, l'administration d'une dose unique de 100 mg ou de 1 000 mg d'éluxadoline n'a exercé aucun effet significatif sur la repolarisation cardiaque.

Potentiel de toxicomanie

Dans les deux études sur le potentiel de toxicomanie chez l'humain, on a rapporté que l'euphorie était de 3 à 5 fois plus fréquente qu'avec le placebo chez des utilisateurs d'opiacés à des fins récréatives non-dépendants, traités avec des doses orales uniques de 100 à 1 000 mg, et qu'elle était plus fréquente qu'avec le placebo (0 %) avec des doses administrées par voie intranasale de 100 mg (21,9 %) et de 200 mg (18,8 %). Par conséquent, l'éluxadoline peut entraîner une dépendance psychologique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Parmi les effets indésirables signalés dans les essais cliniques portant sur le SCI-D, l'euphorie a été rapportée chez 2/1 032 patients sous Viberzi à 100 mg et la sensation d'ébriété a été rapportée chez 1/1 032 patients sous Viberzi à 100 mg et chez 1/807 patients sous Viberzi à 75 mg.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration concomitante de VIBERZI avec de la cyclosporine a entraîné une augmentation marquée de l'exposition générale à l'éluxadoline (voir Interaction médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Cette interaction semble être au moins en partie causée par l'inhibition de l'OATP1B1 (voir Interactions médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

L'administration concomitante de VIBERZI avec de la rosuvastatine a entraîné une légère augmentation de l'exposition à la rosuvastatine et à son métabolite (voir Interactions médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Cette interaction semble

être au moins en partie causée par l'inhibition de l'OATP1B1 (voir Interactions médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et la monographie de la rosuvastatine).

L'administration concomitante de VIBERZI avec du probénécide a entraîné une légère augmentation de l'exposition générale à l'éluxadoline (voir Interaction médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

L'incidence éventuelle de l'interaction de l'éluxadoline avec d'autres médicaments au niveau de l'enzyme du CYP est inconnue en raison du manque d'informations à ce sujet (voir Interactions médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Il faut user de prudence quand des inhibiteurs puissants du CYP sont administrés en concomitance (Tableau 2).

Interactions médicament-médicament

Le Tableau 2 fait état des renseignements sur les médicaments qui ont montré des interactions médicamenteuses importantes sur le plan clinique ou qui pourraient produire des interactions cliniquement significatives avec VIBERZI, ainsi que l'approche recommandée pour la prise en charge du risque.

Table 2 Interactions médicament-médicament établies ou éventuelles

| Classe médicamenteuse | Médicament produisant une interaction | Degré de preuve | Effet clinique | Recommandation clinique |
|--------------------------|---|-----------------------------|---|---|
| Inhibiteurs de l'OATP1B1 | cyclosporine, gemfibrozil, atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, rifampine, eltrombopag | Essai clinique ou théorique | La cyclosporine a entraîné une augmentation marquée de l'exposition générale à l'éluxadoline (voir Interactions médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). | VIBERZI ne doit pas être utilisé chez les patients traités avec des inhibiteurs puissants de l'OATP1B1 (voir CONTRE INDICATIONS) |
| Substrats de l'OATP1B1 | Rosuvastatine | Essai clinique ou théorique | Augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (voir Interactions | Le risque de myopathie ou de rhabdomyolyse causée par la rosuvastatine pourrait être accru. Surveiller chez les patients l'apparition de réactions reliées et utiliser la |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|----------------|---|--|
| | | | médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). | plus faible dose efficace de rosuvastatine (voir la monographie de la rosuvastatine). |
| | Probénécide | Essai clinique | Légère augmentation de l'exposition générale à l'éluxadoline (voir Interactions médicamenteuses dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). | |
| Médicaments suscitant la constipation | alosétron, anticholinergiques, opiacés | Théorique | Risque accru de constipation et d'effets indésirables liés. | Éviter l'utilisation avec d'autres médicaments qui pourrait causer de la constipation. Le loperamide pourrait être utilisé occasionnellement pour la prise en charge aiguë des diarrhées graves, mais il faut en éviter l'utilisation chronique. Interrompre immédiatement le traitement par le loperamide si de la constipation survient. |
| Inhibiteurs du CYP puissants | ciprofloxacine, (CYP1A2), gemfibrozil (CYP2C8), fluconazole (CYP2C19), clarithromycine (CYP3A4), paroxétine et bupropion (CYP2D6) | Théorique | Possibilité d'augmentation de l'exposition à l'éluxadoline. | Surveiller chez les patients l'apparition d'une diminution des facultés mentales ou physiques nécessaires pour se livrer à des activités potentiellement dangereuses comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines ainsi que d'autres effets indésirables liés à l'éluxadoline (voir EFFETS INDÉSIRABLES). |

Interactions médicament-aliment

L'absorption de l'éluxadoline est rapide chez les personnes à jeun, le Tmax médian étant de 2 heures. Les résultats d'une étude sur l'effet de la nourriture et au cours de laquelle des sujets alimentés et des sujets à jeun ont reçu une dose unique de 100 mg de VIBERZI ont montré que les aliments diminuent nettement l'exposition à l'éluxadoline : tant la Cmax (50 %) que l'ASC (60 %). Dans les essais de phase III d'innocuité et d'efficacité, des patients ont pris VIBERZI avec de la nourriture en vue d'augmenter les concentrations d'éluxadoline dans le tractus gastro-intestinal, son site local d'action voulu. D'après ces résultats, il faut prendre VIBERZI avec de la nourriture pour obtenir des concentrations thérapeutiques d'éluxadoline dans le tractus gastro-intestinal.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les médecins doivent évaluer à intervalles réguliers la nécessité de poursuivre le traitement avec VIBERZI.

Les patients traités avec VIBERZI qui souffrent de constipation grave pendant plus de 4 jours doivent cesser de prendre le médicament et communiquer avec leur médecin.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de VIBERZI est de 100 mg par voie orale deux fois par jour avec de la nourriture.

Chez les patients qui sont incapables de tolérer la dose de 100 mg, la dose recommandée de VIBERZI est de 75 mg par voie orale deux fois par jour avec de la nourriture.

Pour les patients de 65 ans ou plus, la posologie de départ doit être de 75 mg deux fois par jour avec de la nourriture. Si l'administration de 75 mg 2 f.p.j. est bien tolérée, mais inefficace, il faut augmenter la dose à 100 mg deux fois par jour. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose oubliée

Si une dose est oubliée (plus de 4 heures se sont écoulées), le patient ne doit pas la prendre. Ne pas prendre deux comprimés pour compenser une dose oubliée. Il faut attendre qu'il soit temps de prendre la dose suivante et prendre la dose habituelle avec de la nourriture.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec VIBERZI n'a été signalé.

Le patient doit être suivi de près et un traitement d'appoint standard doit être administré, au besoin. Étant donné l'action de l'éluxadoline sur les récepteurs des opiacés, l'administration d'un narcotique exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs des opiacés mu, comme la naloxone, doit être envisagée. Compte tenu de la courte demi-vie de la naloxone, l'administration de plusieurs doses peut être nécessaire. Les sujets traités avec la naloxone doivent être surveillés de près afin de déceler toute réapparition des symptômes de surdosage, qui peuvent exiger une nouvelle injection de naloxone.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'éluxadoline a un effet mixte d'agoniste des récepteurs opioïdes mu ($RO\mu$) et d'antagoniste des récepteurs opioïdes delta ($RO\delta$) avec une affinité de liaison (K_i) aux $RO\mu$ et aux $RO\delta$ de 1,8 nM et de 430 nM, respectivement.

L'affinité de liaison de l'éluxadoline pour les récepteurs opioïdes kappa humains n'a pas été établie; cependant, le K_i pour les récepteurs opioïdes kappa du cervelet de cobaye est de 55 nM. Chez les animaux, l'éluxadoline interagit avec les récepteurs opioïdes du tube digestif. (voir Pharmacologie chez l'animal dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Pharmacodynamie

Toxicomanie et dépendance/tolérance

Deux études croisées portant sur le potentiel de toxicomanie chez l'humain ont été menées auprès d'utilisateurs d'opiacés à des fins récréatives de 23 à 55 ans, en bonne santé et non dépendants.

Dans une étude, on a administré des doses orales uniques d'éluxadoline à 100, 300 et 1 000 mg, du chlorhydrate d'oxycodone à 30 et à 60 mg (témoins positifs) et un placebo chez 33 sujets qui ont mené l'étude à terme. Même si l'éluxadoline n'était pas nettement différente du placebo quant à l'*appréciation du médicament dans l'ensemble*, on a observé qu'avec la dose de 1 000 mg les scores étaient nettement plus élevés qu'avec le placebo sur l'échelle analogique visuelle de l'*envie de reprendre du médicament* au jalon temporel de 24 heures (résultat statistiquement significatif). De plus, aux doses d'éluxadoline de 300 et de 1 000 mg, les scores de *valeur subjective du médicament* étaient nettement plus élevés qu'avec le placebo aux jalons temporels de 12 et de 24 heures, mais ils sont demeurés beaucoup plus bas qu'avec le chlorhydrate d'oxycodone. Aux doses d'éluxadoline de 100, de 300 et de 1 000 mg, les événements indésirables les plus courants étaient la *somnolence* (31 %, 42 % et 19 %; oxycodone : 39 %; placebo : 5 %) et l'*humeur euphorique* (14 %, 19 % et 28 %; oxycodone : 76 %; placebo : 5 %).

Dans une autre étude, 31 sujets se sont auto-administré des comprimés écrasés d'éluxadoline à 100 et à 200 mg, d'oxycodone à 15 et à 30 mg et de placebo par voie intranasale. Aux doses d'éluxadoline de 100 et de 200 mg, les scores sur les échelles analogiques visuelles d'*appréciation du médicament dans l'ensemble* et d'*envie de reprendre du médicament* étaient nettement moins élevés qu'avec l'oxycodone. Pour des paramètres d'évaluation comme ceux de l'échelle analogique visuelle de la *qualité des effets* et de l'*ARCI* (pour Addiction Research Centre Inventory), l'éluxadoline à 100 et à 200 mg était associée à des scores nettement plus élevés qu'avec le placebo. Les deux doses d'éluxadoline ont entraîné la diminution du *diamètre des pupilles* de presque du double par rapport au placebo, mais la diminution était bien moindre qu'à la suite de l'administration de chlorhydrate d'oxycodone (4 fois plus qu'avec le placebo).

Dans les deux études, comparativement aux placebos, l'administration orale et intranasale d'éluxadoline à 300 et à 1 000 mg a produit une petite, mais appréciable augmentation des deux mesures subjectives positives (*appréciation du médicament* et *euphorie*) et des deux mesures subjectives négatives (*aversion du médicament* et *dysphorie*).

Chez les rats, une dose intraveineuse unique de sel de chlorhydrate d'éluxadoline (5 mg/kg) a causé une dépression respiratoire. Dans une étude de discrimination menée chez des singes, l'administration intraveineuse de sel de chlorhydrate d'éluxadoline (10 mg/kg) s'est substituée aux stimuli discriminatoires de la morphine. Dans une autre étude, les singes se sont auto-administré du sel de chlorhydrate d'éluxadoline (3,2 mg/kg) à un degré qui était inférieur à celui de l'héroïne, mais supérieur à celui de la solution saline. Les comprimés de Viberzi peuvent être facilement écrasés et le potentiel de toxicomanie de l'éluxadoline par l'injection intraveineuse de comprimés écrasés chez l'humain ne peut pas être écarté.

Dans une étude clinique de 52 semaines, on n'a noté aucun indice de dépendance physique ni de sevrage avec VIBERZI. Cependant, dans les deux études sur le potentiel de toxicomanie chez l'humain, on a rapporté que l'euphorie était de 3 à 5 fois plus fréquente qu'avec le placebo chez des utilisateurs d'opiacés à des fins récréatives non-dépendants, traités avec des doses orales uniques de 100 à 1 000 mg, et qu'elle était plus fréquente qu'avec le placebo (0 %) avec des doses administrées par voie intranasale de 100 mg (21,9 %) et de 200 mg (18,8 %). Par conséquent, l'éluxadoline peut produire une dépendance psychologique.

Électrophysiologie cardiaque

À des doses 10 fois supérieures à la dose maximale recommandée, VIBERZI n'a pas provoqué d'allongement de l'intervalle QT qui ait été pertinent sur le plan clinique.

Pharmacocinétique

Absorption : Après une administration par voie orale, l'éluxadoline est rapidement absorbée dans la circulation générale (T_{max} de 1,5 à 2 heures [écart de 1 à 8 heures] avec de faibles taux plasmatiques d'éluxadoline (C_{max} d'environ 3 ng/ml et ASC d'environ 24 ng·h/ml). Un repas à haute teneur en matières grasses entraîne une diminution des taux d'éluxadoline dans le plasma. Chez des sujets en bonne santé, des doses orales répétées (deux fois) n'ont pas provoqué l'accumulation du médicament (voir Pharmacologie chez l'humain dans la section

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). La biodisponibilité absolue de l'éluxadoline n'a pas été établie.

Distribution : Chez l'humain, l'éluxadoline était liée aux protéines plasmatiques dans une mesure modérée (81 %).

Métabolisme : L'éluxadoline existe principalement sous forme de (S,S)-diastéréo-isomère (> 99 %) et elle subit peu ou aucune conversion chirale in vivo. Le métabolisme de l'éluxadoline n'a pas été clairement établi chez l'humain. Il existe des indices de la formation d'un métabolite acyl-glucuronide (M11) de l'éluxadoline dans des hépatocytes humains in vitro et dans le corps humain (voir Pharmacologie chez l'humain dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Excrétion : L'éluxadoline est principalement éliminée par le système biliaire, le rôle des reins dans son élimination étant minime. La demi-vie d'élimination terminale moyenne ($t_{1/2}$) de l'éluxadoline dans le plasma était de 3,7 à 6 heures (voir Pharmacologie chez l'humain dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Populations et situations particulières

Pédiatrie L'innocuité et l'efficacité de VIBERZI chez les enfants n'ont pas été établies et, par conséquent, son usage chez les enfants n'est pas recommandé.

Gériatrie Aucune étude clinique spécialement conçue n'a été effectuée pour évaluer les effets de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de VIBERZI (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie). Il faut utiliser une posologie quotidienne de 75 mg 2 f.p.j. (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Insuffisance hépatique :

Comparativement aux sujets dont la fonction hépatique est normale, les sujets atteints d'insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child Pugh) pourraient présenter une augmentation importante de l'exposition générale à l'éluxadoline, en particulier, de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$ de 14 à 22 heures comparativement à 3,7 à 6 heures chez les sujets dont la fonction hépatique est normale) après l'administration d'éluxadoline par voie orale (voir Populations particulières dans la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). On s'attend à une accumulation importante chez les sujets présentant une insuffisance hépatique auxquels est administrée une dose thérapeutique de VIBERZI deux fois par jour.

Insuffisance rénale : L'éluxadoline n'a pas été évaluée plus particulièrement chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale. Étant donné l'élimination rénale limitée, l'insuffisance rénale ne devrait pas modifier la clairance du médicament chez les sujets dont la fonction rénale est normale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés VIBERZI à la température ambiante (15 à 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VIBERZI est offert sous forme de comprimés d'éluxadoline à 75 mg et à 100 mg pour administration orale.

Comprimés à 75 mg : Chaque comprimé de 75 mg, en forme de capsule, est enrobé d'une pellicule jaune pâle ou beige pâle et porte l'inscription « FX75 » gravée d'un côté. Offert en flacons de 60 comprimés et en échantillons de plaquette alvéolée de 8 comprimés.

Comprimés à 100 mg : Chaque comprimé de 100 mg, en forme de capsule, est enrobé d'une pellicule orange-rose ou pêche et porte l'inscription « FX100 » gravée d'un côté. Offert en flacons de 60 comprimés et en échantillons de plaquette alvéolée de 8 comprimés.

Composition :

Les comprimés VIBERZI contiennent les ingrédients inactifs suivant : silice colloïdale, crospovidone, mannitol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline silicifiée et Opadry II (oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc et dioxyde de titane).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

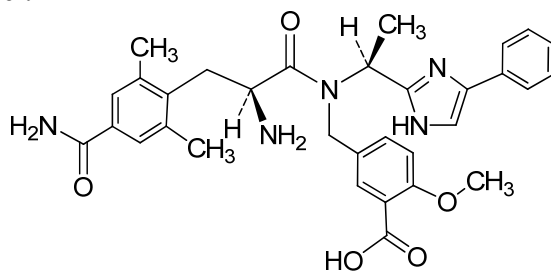
Nom propre : Éluxadoline

Nom chimique : acide méthoxybenzoïque-5-[[[(2S)-2-amino-3-[4-(aminocarbonyl)-2,6-diméthylphényl]-1-oxopropyl][(1S)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]amino]méthyl]-2

Formule moléculaire : C₃₂H₃₅N₅O₅

Masse moléculaire : 569,65

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'éluxadoline est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé. Elle est légèrement soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de VIBERZI chez les patients atteints de SCI-D ont été établies dans le cadre de deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (essais 1 et 2).

Les études 1 et 2 comptaient des périodes de traitement identiques d'une durée de 26 semaines, à double insu et contrôlées par placebo. Dans l'étude 1, la période de traitement à double insu s'est poursuivie pendant 26 semaines supplémentaires afin d'évaluer l'innocuité à long terme (pour un total de 52 semaines de traitement), puis les sujets ont fait l'objet d'un suivi d'une durée de 2 semaines. L'étude 2 comprenait une période de sevrage avec placebo et à simple insu de 4 semaines après la période de traitement de 26 semaines.

Tous les patients répondaient aux critères de Rome III pour le SCI-D (selles molles ou aqueuses [$\geq 25\%$] et selles dures ou grumeleuses [$< 25\%$]) et devaient présenter une moyenne des scores de pire douleur abdominale au cours des 24 dernières heures supérieure à 3,0, sur une échelle de 0 à 10, la semaine précédant la répartition aléatoire ET une moyenne du score quotidien de consistance des selles de 5,5 et plus, et un score d'au moins 5 sur une échelle de 1 à 7 (Bristol Stool Scale ou BSS) pendant au moins 5 jours consécutifs, la semaine précédant la répartition aléatoire.

Les critères d'exclusion comprenaient des antécédents de pancréatite, une consommation excessive d'alcool, une cholécystite dans les six derniers mois, une dysfonction du sphincter d'Oddi, une maladie intestinale inflammatoire, une occlusion intestinale, une infection gastro-intestinale ou une diverticulite dans les trois derniers mois, un taux de lipase plus de deux fois plus élevé que la LSN, des ALAT ou ASAT plus de trois fois plus élevées que la LSN ou des taux de bilirubine totale supérieurs à 3 mg/dl ($> 51,3$ mmol/l). Les patients présentant des antécédents de cholécystectomie avec des antécédents de douleur biliaire post-cholécystectomie étaient aussi exclus (la cholécystectomie sans douleur biliaire n'était pas un critère d'exclusion).

Pendant l'étude, les patients n'étaient autorisés qu'à prendre uniquement du loperamide comme médicament de secours en cas de diarrhée, de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas de douleur abdominale, mais aucun narcotique ni agent opioïde.

Au total, 806 patients ont été traités par Viberzi à 100 mg 2 f.p.j., 808 par Viberzi 2 f.p.j. et 809 par le placebo. Les deux tiers des patients étaient des femmes. Cinquante-deux pour cent des patients étaient âgés de 41 à 64 ans, 37 % de 18 à 40 ans et 10 % de 65 ans et plus. Les caractéristiques démographiques des patients n'étaient pas nettement différentes entre les groupes de traitement.

Résultats de l'étude

Critère d'évaluation principal

Un critère de réponse composé pour l'ensemble des patients a été défini comme une amélioration simultanée d'au moins 30 % du score quotidien du pire épisode de douleur abdominale, comparativement à la moyenne hebdomadaire initiale, ET une diminution du score à l'échelle BSS jusqu'à une valeur inférieure à 5 pendant au moins 50 % des journées de l'étude pendant une durée de 12 semaines. Chez les sujets répondant au traitement, le critère combiné a également été évalué sur une période de 26 semaines. Une amélioration du score quotidien du pire épisode de douleur abdominale, associé à une absence de selles, était également considérée comme une journée où le sujet avait répondu au traitement.

Le **Tableau 3** indique quelles proportions de patients ont présenté une réponse combinée (critère d'évaluation composé) sur une période de 12 semaines et une période de 26 semaines.

Dans les deux études, la proportion de patients ayant présenté une réponse combinée était significativement supérieure, sur le plan statistique, chez les patients traités avec VIBERZI, comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo, pour les deux doses. Aucune différence notable n'a été observée dans la proportion de patients répondant au traitement entre les hommes et les femmes.

Tableau 3 – Principal critère d'évaluation de l'efficacité de VIBERZI chez les patients atteints du SCI-D (population en ITT)

| | Étude 1 | | | Étude 2 | | |
|--|--|---|--------------------|--|---|--------------------|
| | VIBERZI à 100 mg deux fois par jour n = 426 | VIBERZI à 75 mg deux fois par jour n = 427 | Placebo n = 427 | VIBERZI à 100 mg deux fois par jour n = 382 | VIBERZI à 75 mg deux fois par jour n = 381 | Placebo n = 382 |
| Réponse combinée¹ sur une période de 12 semaines | | | | | | |
| Taux de réponse | 25,1 % | 23,9 % | 17,1 % | 29,6 % | 28,9 % | 16,2 % |
| Différence entre le médicament et le placebo | 8,0 % ² | 6,8 % ⁴ | | 13,4 % ³ | 12,7 % ³ | |
| Réponse combinée sur une période de 26 semaines | | | | | | |
| Taux de réponse | 29,3 % | 23,4 % | 19,0 % | 32,7 % | 30,4 % | 20,2 % |
| Différence entre le médicament et le placebo | 10,3 % ³ | 4,4 % | | 12,5 % ³ | 10,2 % ² | |

¹Réponse combinée = amélioration simultanée d'au moins 30 % du score de pire épisode de douleur abdominale et du score à l'échelle BSS jusqu'à une valeur inférieure à 5 le même jour, ou de 50 % et moins pendant le reste de la période de traitement

² $P < 0,01$

³ $P < 0,001$

⁴ $P < 0,05$

Les composantes individuelles des critères d'évaluation principaux chez les patients répondant au traitement pour ce qui est de la consistance des selles (score à l'échelle BSS < 5 pendant au moins 50 % des journées de l'étude) et de la douleur abdominale quotidienne (amélioration de la douleur abdominale quotidienne de 30 % ou plus, par rapport au début de l'étude, pendant au moins 50 % des journées de l'étude) ont été évaluées séparément et ont montré qu'un nombre significativement plus élevé, sur le plan statistique, de patients traités avec VIBERZI, en comparaison avec le placebo, ont répondu au traitement pour ce qui est de la consistance des selles, mais que les bienfaits du traitement quant à la composante individuelle de douleur n'étaient pas statistiquement significatifs.

La proportion de patients qui ont répondu à VIBERZI sur la base du critère composé à chaque intervalle de 4 semaines était plus élevée quant au nombre qu'avec le placebo pour les deux doses dès le premier mois jusqu'au mois 6, ce qui montre que l'efficacité se maintient tout au long de la période de traitement.

Pendant les 4 semaines de retrait à simple insu de l'étude 2 pivot de 26 semaines, on n'a observé aucun indice d'aggravation notable ou de rebond abrupt de l'aggravation de la diarrhée ou de la douleur abdominale par rapport au début de l'étude.

On a évalué différents critères d'évaluation secondaires avec les multiples symptômes de SCI-D qui suivaient une tendance à la conformité avec les résultats principaux sur l'efficacité.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'humain

Électrophysiologie cardiaque

À des doses orales 10 fois supérieures à la dose unique maximale recommandée (100 mg), l'éluxadoline n'a pas provoqué d'allongement de l'intervalle QT qui ait été pertinent sur le plan clinique.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'éluxadoline n'a pas été établie. À la suite de l'administration d'une dose d'éluxadoline à 100 mg chez des sujets en bonne santé, l'éluxadoline était absorbée rapidement avec un T_{max} médian de 1,5 heure (écart de 1 à 8 heures), une C_{max} d'environ 3 ng/ml et une ASC de 24 ng·h/ml. Dans une autre étude, un repas riche en matières grasses a entraîné une diminution notable de la C_{max} (50 %) et de l'ASC (60 %) de l'éluxadoline. Après l'administration de plusieurs doses orales deux fois par jour chez des sujets en bonne santé, aucune accumulation du médicament n'a été observée.

Distribution

La liaison de l'éluxadoline aux protéines plasmatiques était de 81 %.

Métabolisme

Le métabolisme de l'éluxadoline n'a pas été clairement établi chez l'humain. Une étude *in vitro* a permis d'établir que des acyl glucuronides de l'éluxadoline (M11) en sont des métabolites importants en culture d'hépatocytes humains.

Excrétion

Après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg (¹⁴C) d'éluxadoline à des hommes en santé, 82,2 % de la dose totale avec marqueur radioactif a été récupérée dans les fèces après 336 heures, et moins de 1 % de la dose a été récupérée dans l'urine après 192 heures. L'éluxadoline est principalement éliminée dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'éluxadoline varie de 3,7 heures à 6 heures. L'excrétion biliaire pourrait être la voie d'excrétion dominante de l'éluxadoline chez l'humain, comme le laisse croire l'augmentation importante de l'exposition générale à l'éluxadoline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique comparativement à ceux dont la fonction hépatique est normale (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose orale unique d'éluxadoline à 100 mg, les concentrations plasmatiques moyennes d'éluxadoline (C_{max} et AUC_{0-t}) augmentaient en moyenne d'environ 6, 4 et 16 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave

(classes A, B ou C de Child Pugh), respectivement, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. Le $t_{1/2}$ terminal moyen augmentait à 14 et à 22 heures chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement, à partir de 4,4 heures (écart de 3,7 à 6 heures) chez les sujets dont la fonction hépatique était normale. Cette augmentation marquée du $t_{1/2}$ de l'éluxadoline pourrait entraîner une accumulation importante de l'éluxadoline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique traités à l'aide d'un schéma posologique à 2 f.p.j. Les études cliniques laissent entendre que, en matière de taux d'exposition générale à l'éluxadoline, l'administration par voie orale d'éluxadoline à 100 mg 2 f.p.j. chez des patients atteints d'insuffisance hépatique pourrait être équivalente à une posologie d'éluxadoline par voie orale à 2 f.p.j. qui est possiblement supérieure à l'administration d'éluxadoline à 1 000 mg 2 f.p.j. chez des sujets dont la fonction hépatique est normale. À un tel degré d'exposition, le risque d'effets indésirables pourrait être nettement accru.

Interactions médicamenteuses

Études *in vitro* sur les interactions médicamenteuses

Le métabolisme de l'éluxadoline par les voies du CYP n'a pas été caractérisé. L'étude *in vitro* n'a pas montré d'induction de l'expression des sous-enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 par éluxadoline. L'éluxadoline n'était pas un inhibiteur pour les sous-enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6, mais inhibait légèrement l'activité des sous-enzymes CYP2E1 et CYP3A4 dans un système *in vitro*. (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'éluxadoline n'était pas un substrat ni un inhibiteur des transporteurs OAT1, OCT1, OCT2, OATP1B3, P-gp et BCRP dans le cadre d'études *in vitro*. Certains indices laissent entendre que l'éluxadoline serait un substrat des transporteurs OAT3, OATP1B1, BSEP et MRP2 avec une faible affinité et un inhibiteur d'OATP1B1 dans les conditions étudiées *in vitro* (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Études *in vitro* sur les interactions médicamenteuses

L'interaction de l'éluxadoline avec d'autres médicaments à un niveau d'enzymes métabolisantes du complexe CYP n'a pas été étudiée dans le cadre d'études cliniques.

Les interactions médicamenteuses suivantes ont fait l'objet d'études chez des sujets en santé :

Cyclosporine

L'administration concomitante d'une dose unique d'éluxadoline à 100 mg avec une dose unique de cyclosporine à 600 mg a été associée à une ASC et à une C_{max} de l'éluxadoline 4,4 et 6,2 fois plus élevées, respectivement, en comparaison avec l'administration de l'éluxadoline seule. En tant qu'inhibiteur des multitransporteurs, la cyclosporine inhibe l'OATP1B1 que l'on a montré comme étant un transporteur pour l'éluxadoline dans les hépatocytes humains *in vitro*. Par conséquent, cette interaction pourrait être au moins en partie causée par l'inhibition de l'OATP1B1.

Probénécide

L'administration concomitante d'une dose unique d'éluxadoline à 100 mg avec une dose unique de probénécide à 500 mg a entraîné une augmentation de 35 % et de 31 % de l'ASC et de la C_{max}

de l'éluxadoline, respectivement, en comparaison avec l'administration de l'éluxadoline seule.

Rosuvastatine

L'administration concomitante d'une dose orale unique de rosuvastatine à 20 mg au jour 1 avec VIBERZI à 100 mg deux fois par jour par voie orale du jour 1 au jour 3 a entraîné une augmentation de l'ASC (40 %) et de la C_{max} (18 %) de la rosuvastatine, en comparaison avec l'administration de rosuvastatine seule. Des résultats comparables ont été observés avec le principal métabolite actif de la rosuvastatine, soit la rosuvastatine n-déméthylée. Comme on a montré que l'OATP1B1 est un transporteur de la rosuvastatine comme de l'éluxadoline dans les hépatocytes *in vitro*, cette interaction pourrait être causée au moins en partie par l'inhibition de l'OATP1B1 par l'éluxadoline.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de plusieurs doses d'éluxadoline à 100 mg avec plusieurs doses d'un contraceptif oral (noréthindrone à 0,5 mg/éthinyloestradiol à 0,035 mg) n'a pas modifié l'exposition à l'un ou l'autre des médicaments.

Pharmacologie chez l'animal

Les études in vitro

Les études in vitro ont montré que l'éluxadoline est un puissant agoniste du RO_{μ} chez l'humain ($K_i = 1,8$ nM) et un antagoniste du RO_{δ} chez l'humain ($K_i = 430$ nM). L'affinité de liaison de l'éluxadoline aux RO_k chez l'humain n'a pas été établie, mais le médicament présente une forte affinité de liaison aux RO_k chez le cobaye ($K_i = 55$ nM).

Études in vivo

L'éluxadoline a entraîné une inhibition de la motilité gastro-intestinale de manière proportionnelle à la dose de souris stressées (modèle de diarrhée) sur un éventail de doses orales de 5 à 100 mg/kg.

L'éluxadoline (50 mg/kg, par voie orale) a inversé les réponses hyperalgésiques à la distension colorectale dans un modèle de colite aiguë induite par le zymosane chez le rat.

Après l'administration par voie s.-c. d'une dose unique (5, 15 et 30 mg/kg) d'éluxadoline chez des rates, le volume courant diminuait alors que tous les autres paramètres respiratoires mesurés augmentaient. L'amplitude de l'effet était maximale à 5 mg/kg et plus. Après l'administration par voie intraveineuse, les rats ont montré des modifications de dépression de la respiration à toutes les doses (5, 10 et 20 mg/kg) d'éluxadoline, ce qui correspond à l'activité de l'éluxadoline au niveau des RO_{μ} .

Après l'administration d'une dose orale, l'éluxadoline n'a exercé aucun effet notable sur le SNC des rats (≤ 500 mg/kg), des souris ($\leq 1\ 000$ mg/kg) ou des primates non humains (≤ 200 mg/kg).

Pharmacocinétique chez l'animal

Absorption : Après l'administration d'une dose orale unique d'éluxadoline, l'absorption était modérée ou rapide (T_{max} de 0,5 à 7,75 h) et la biodisponibilité générale était faible ($\leq 0,83$ %)

chez les souris, les rats et les macaques de Buffon, principalement en raison de son absorption gastro-intestinale limitée et d'un effet de premier passage marqué.

Distribution : L'éluxadoline s'est liée de façon modérée aux protéines plasmatiques de toutes les espèces (de 68,5 %, chez les chiens, à 87,8 %, chez les souris).

Après l'administration à des rats d'une dose orale ou sous-cutanée d'éluxadoline marquée au ^{14}C , les plus fortes concentrations d'éluxadoline avec marqueur radioactif, sous forme inchangée, ont été observées dans les voies digestives (de 16 à 525 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/g}$). Les composants avec marqueur radioactif ont été rapidement excrétés, principalement dans les fèces (> 90 %) et, dans une certaine mesure, dans l'urine (< 8 %).

Après l'administration d'une dose orale à des rats pigmentés mâles, l'éluxadoline a mal été absorbée et distribuée, les concentrations dans la plupart des tissus étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ). Dans les tissus où elles étaient mesurables, les concentrations ont pour la plupart diminué sous la LIQ en 24 heures. Des concentrations mesurables sur une période pouvant atteindre 168 heures n'ont été observées que dans les tissus pigmentés des yeux.

Après l'administration sous-cutanée d'éluxadoline à des rates gravides, des concentrations élevées d'éluxadoline avec marqueur radioactif ont été observées dans le cortex rénal, dans la zone médullaire du rein et dans le foie, les taux d'exposition étant 2 à 4 fois plus élevés que dans le sang. Dans les tissus reproducteurs, le rapport le plus élevé entre l'ASC de la concentration tissulaire et l'ASC de la concentration sanguine a été observé dans l'épithélium utérin et la cavité utérine; il était d'environ 1,6. Les concentrations dans tout le fœtus et dans le foie du fœtus étaient inférieures à la LIQ. L'exposition du cerveau et des tissus fœtaux était très limitée.

Métabolisme : L'éluxadoline n'était pas largement métabolisée dans les hépatocytes des chiens (11 %), mais elle était modérément et largement métabolisée dans les hépatocytes des macaques de Buffon (31 %) et des rats (76 %). La principale voie métabolique *in vitro*, chez toutes les espèces autres que les rongeurs, était la glucuronidation directe de la fraction acide méthoxybenzoïque, qui entraînait la formation d'un métabolite acylglucuronidé (M11). Après l'administration de l'éluxadoline par voie orale et sous-cutanée, le médicament sous forme inchangée était le principal agent médicamenteux retrouvé dans le plasma des rats (99 %) et des macaques de Buffon (95 à 97 %) ainsi que dans les échantillons d'urine (94 à 99 %) et de fèces (95 à 98 %) des rats et des singes.

Excrétion : Après l'administration par voie orale ou s.-c. d'éluxadoline marquée au ^{14}C chez des rats, les composants radioactifs étaient rapidement excrétés principalement dans les fèces (> 90 %) et dans une certaine mesure dans l'urine (< 8 %).

Après l'administration orale d'éluxadoline à des rates en lactation, en comparaison avec le plasma, le médicament était sécrété dans le lait dans un rapport inférieur à 1:1.

TOXICOLOGIE

Des données non cliniques provenant d'études conventionnelles sur l'innocuité pharmacologique, la toxicité de doses multiples, la génotoxicité, le potentiel carcinogène et les effets toxiques sur la reproduction ne révèlent aucun risque particulier pour l'humain. Dans une étude toxicologique de 26 semaines chez des rongeurs et portant sur la toxicité générale, la DSENO chez les femelles et les mâles était de 2 000 mg/kg/jour, soit la dose la plus élevée ayant été évaluée (avec une marge d'innocuité d'environ 11 d'après l'exposition systémique, comparativement à une ASC de 24 ng.h/mL chez l'humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg). Dans une étude toxicologique de 39 semaines sur les singes, la DSENO pour ce qui est de la toxicité générale chez les femelles et les mâles était de 200 mg/kg/jour. Il s'agit de la dose la plus élevée ayant été évaluée (avec une marge d'innocuité d'environ 13 selon l'exposition générale).

Carcinogénicité

Des études d'une durée de 2 ans sur la carcinogénicité de l'éluxadoline par voie orale ont été effectuées chez des souris CD-1 à des doses pouvant atteindre 1 500 mg/kg/jour (environ 14 fois l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg) et chez des rats de Sprague-Dawley à des doses pouvant atteindre 1 500 mg/kg/jour (environ 36 fois l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg). L'administration orale d'éluxadoline pendant 104 semaines n'a pas favorisé l'apparition de tumeurs chez les souris et les rats.

Mutagénicité

Pour ce qui est de l'éluxadoline, les résultats au test d'Ames, au test d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains, au test de mutation directe sur cellules de lymphomes chez la souris (L5178Y/TK^{+/+}) et au test in vivo du micronoyau de la moelle osseuse chez le rat ont été négatifs.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Des études non cliniques sur l'éluxadoline ont montré qu'elle n'avait pas d'effets sur la fertilité, la fonction reproductrice, les paramètres de la grossesse, le fœtus en croissance ou la croissance et le développement des rejets.

L'administration d'éluxadoline, sous forme de doses combinées orales (1 000 mg/kg/jour) et sous-cutanées (5 mg/kg/jour) à des rats et des lapins pendant la période d'organogenèse (expositions environ 51 et 115 fois supérieures, respectivement, à l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg) n'a pas causé d'effet indésirable sur le développement embryofœtal. Une étude sur le développement prénatal ou postnatal chez les rats n'a montré aucun signe d'effet indésirable sur le développement prénatal et postnatal à des doses orales d'éluxadoline pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour (à des expositions environ 10 fois supérieures à l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg).

Dans le cadre de la même étude, l'éluxadoline a été détectée dans le lait maternel des rates qui ont reçu des doses orales pouvant atteindre 100, 300 et 1 000 mg/kg/jour (avec des expositions environ 1,8, 3 et 10 fois supérieures, respectivement, à l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'humain

après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg). Au jour 12 de l'allaitement, des échantillons de lait ont été recueillis chez 6 femelles allaitantes de chaque groupe. Les concentrations moyennes d'éluxadoline dans le lait des rates étaient de 2,78, 5,49 et 44,02 ng/mL aux doses de 100, 300 et 1 000 mg/kg/jour, respectivement, au jour 12 de l'allaitement.

Données sur la toxicité juvénile

L'éluxadoline a été administrée par voie orale à de jeunes rats à des doses de 500, 750 et 1 500 mg/kg/jour (environ 16, 54 et 30 fois, respectivement, l'ASC de 24 ng.h/mL après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg) pendant 4 semaines. Aucun effet indésirable physiologique n'a été associé à l'éluxadoline. D'après ces résultats, la DSENO chez les jeunes rats mâles et femelles a été établie à 1 500 mg/kg/jour (environ 30 fois l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg).

RÉFÉRENCES

1. Dove LS, Lembo A, Randall CW, et al. Eluxadoline benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study. *Gastroenterology*. Aug 2013;145(2):329-338 e321.
2. Lembo, A, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline treatment for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242-53.
3. Cash BD, Lacy BE, Schoenfeld PS, et al. Safety of eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2016.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

**PrVIBERZI™
(comprimés d'éluxadoline)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Viberzi et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Viberzi.

Pourquoi Viberzi est-il utilisé?

Viberzi est utilisé pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) chez les adultes.

Comment Viberzi agit-il?

Le SCI-D est un trouble intestinal qui cause une gêne abdominale, des ballonnements et une douleur abdominale associés à une diarrhée.

Viberzi agit au niveau des récepteurs locaux situés dans les intestins et peut atténuer la diarrhée et la douleur.

Viberzi ne permet pas d'éradiquer le SCI-D. Si vous cessez de prendre Viberzi, vos symptômes pourraient réapparaître en une semaine.

Quels sont les ingrédients de Viberzi?

Ingrédient médicamenteux : éluxadoline

Ingrédients non médicamenteux: silice colloïdale, crospovidone, mannitol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline silicifiée et enrobage du comprimé (oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc et dioxyde de titane).

Viberzi est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Viberzi est offert en comprimés de 75 mg et de 100 mg.

Ne prenez pas Viberzi si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de Viberzi. Assurez-vous de lire la section « Quels sont les ingrédients de Viberzi » ci-dessus;
- vous avez un blocage dans votre canal biliaire (tube dans lequel circule la bile du foie et de la vésicule biliaire vers l'intestin);
- vous avez un sphincter d'Oddi qui pose problème (le muscle qui assure la régulation du débit de bile et de liquide pancréatique vers l'intestin);
- vous n'avez pas de vésicule biliaire;
- vous avez eu un problème de consommation excessive d'alcool ou de dépendance à l'alcool,

- ou vous buvez plus de trois boissons alcoolisées par jour;
- vous avez une pancréatite (inflammation du pancréas) ou une obstruction du pancréas;
 - vous souffrez d'une maladie hépatique;
 - vous souffrez de constipation chronique (depuis longtemps) ou grave;
 - vous avez présenté une obstruction de l'intestin (occlusion intestinale);
 - vous prenez des médicaments qui pourraient faire augmenter la concentration d'éluxadoline dans le sang (p. ex. des inhibiteurs de l'OATP1B1 comme la cyclosporine).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Viberzi afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Parlez-lui de tous vos problèmes de santé, y compris si :

- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir; Viberzi ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
- vous allaitez ou prévoyez le faire; Viberzi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance ou d'alcoolisme.

Autres avertissements

- **Constipation** : Cessez de prendre Viberzi et consultez votre médecin si la constipation persiste pendant plus de quatre jours.
- **Toxicomanie et dépendance** : Viberzi est un opiacé. Il peut en résulter une dépendance psychologique ou une toxicomanie. Utilisez Viberzi seulement comme vous l'a prescrit votre médecin.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : Viberzi peut vous faire sentir somnolent, étourdi ou fatigué. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines avant que ces symptômes ne se soient résorbés.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs, etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Viberzi :

Certains médicaments pourraient entraîner une augmentation des concentrations d'éluxadoline dans le sang, par exemple :

- Cyclosporine (immunosuppresseur utilisé pour atténuer l'inflammation);
- Gemfibrozil (utilisé pour abaisser les taux de lipides);
- Atazanavir, lopinavir, ritonavir ou saquinavir (antirétroviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH);
- Rifampine (antibiotique utilisé pour traiter des infections).

Ne prenez pas Viberzi avec ces médicaments.

- Viberzi pourrait entraîner une augmentation des concentrations sanguines de rosuvastatine (statine utilisée pour abaisser les taux de cholestérol élevés). Si vous prenez de la rosuvastatine, avisez votre médecin avant de prendre Viberzi.
- Il faut éviter de prendre Viberzi avec des médicaments pouvant causer de la constipation, y

compris : les opiacés (p. ex. fentanyl, oxycodone, hydrocodone, utilisés pour traiter la douleur) ou des anticholinergiques (p. ex., atropine, utilisée pour traiter des troubles cardiaques ou l'oxybutynine ou la toltérodine, utilisés pour traiter la vessie hyperactive).

En cas de doute, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien la liste de ces médicaments.

- Pour le traitement d'une diarrhée grave, vous pouvez à l'occasion prendre du lopéramide avec Viberzi. En cas de constipation, vous devez cesser immédiatement de prendre le lopéramide.
- Le risque de pancréatite augmente si vous prenez plus de trois boissons alcoolisées par jour. Veuillez limiter votre consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement avec Viberzi.

Comment prendre Viberzi :

Prenez Viberzi exactement comme votre professionnel de la santé l'a prescrit.

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose habituelle chez l'adulte est de 100 mg (1 comprimé) deux fois par jour avec de la nourriture. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible de 75 mg deux fois par jour, avec de la nourriture si vous êtes âgé de 65 ans ou plus ou en fonction de vos antécédents médicaux.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris trop de Viberzi, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de Viberzi (plus de 4 heures se sont écoulées), ne la prenez pas et prenez la dose suivante à l'heure prévue avec de la nourriture. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Viberzi?

En prenant Viberzi, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés avec Viberzi sont les suivants :

- Constipation
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Vomissements
- Ballonnements
- Flatulences
- Somnolence
- Étourdissements
- Fatigue

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | |
| COURANT | | | |
| Constipation | ✓ | | |
| RARE | | | |
| Spasme du sphincter d'Oddi : apparition ou aggravation de maux de ventre, avec ou sans nausées ou vomissements. Vous pouvez ressentir de la douleur sur le côté supérieur droit de votre ventre, juste en dessous des côtes. On peut avoir l'impression que la douleur se déplace vers le dos ou l'épaule. | | | ✓ |
| Pancréatite : apparition ou aggravation des maux de ventre, avec ou sans nausées ou vomissements. On peut avoir l'impression que la douleur se déplace vers le dos ou l'épaule. | | | ✓ |

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou en cas d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

| |
|--|
| <p>Signalement des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.</p> <p>3 façons de signaler :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faire une déclaration en ligne au MedEffet; • Téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345; ou • Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste : <ul style="list-style-type: none"> - Numéro de télécopieur sans frais 1 866 678-6789 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance Santé Canada, Indice de l'adresse : 1908C Ottawa (Ontario) K1A 0K9 <p>Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.</p> <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p> |
|--|

Conservation

Conservez le flacon de pilules à la température ambiante (15 à 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de VIBERZI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#) et sur le site Web du fabricant www.allergan.ca, ou vous pouvez vous le procurer en téléphonant au 1 800 668-6424.

Le présent dépliant a été rédigé par Allergan Pharma Co.

Dernière révision : Le 26 janvier 2017

VIBERZI™ est une marque de commerce d'Allergan Holdings Unlimited Company, utilisée sous licence par Allergan Pharma Co.