

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Moventig 12,5 mg comprimés pelliculés

Moventig 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Moventig 12,5 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient de l'oxalate de naloxéfol équivalent à 12,5 mg de naloxéfol.

Moventig 25 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient de l'oxalate de naloxéfol équivalent à 25 mg de naloxéfol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Moventig 12,5 mg, comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale, 10,5 x 5,5 mm, mauve.

Moventig 25 mg, comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale, 13 x 7 mm, mauve.

Les comprimés sont portés la mention « nGL » gravée sur une face et le dosage du comprimé sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Moventig est indiqué pour le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).

Pour la définition de réponse inadéquate au(x) laxatif(s), voir la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Moventig est de 25 mg une fois par jour.

Moventig peut être utilisé avec ou sans laxatifs. Le traitement par Moventig doit être arrêté lors de l'arrêt du traitement opioïde systémique.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La dose initiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère est de 12,5 mg. En cas de survenue d'effets indésirables ayant un impact sur la tolérance, le naloxéol devrait être arrêté. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (voir rubrique 5.2).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). L'utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Inhibiteurs du CYP3A4

La dose initiale pour les patients traités par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, diltiazem, vérapamil) est de 12,5 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (voir rubrique 4.5).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients traités par des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple alprazolam, atorvastatine) (voir rubrique 4.5).

Patients ayant des douleurs cancéreuses

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant des douleurs cancéreuses (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du naloxéol chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre Moventig le matin, pour le confort du patient, afin d'éviter d'aller à la selle au milieu de la nuit.

Moventig doit être pris à jeun au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée ou 2 heures après le premier repas de la journée.

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler le comprimé en entier, le comprimé peut être écrasé en une poudre et mélangé dans un demi-verre d'eau (120 ml) et bu immédiatement. Le verre doit être rincé avec un autre demi-verre d'eau (120 ml) et le contenu doit être bu. Voir la rubrique 6.6 pour des informations supplémentaires concernant l'administration via une sonde naso-gastrique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre antagoniste des opioïdes.

Occlusion gastro-intestinale

Patients présentant une occlusion gastro-intestinale (GI) connue ou suspectée ou patients ayant un risque accru de récurrence d'occlusion en raison du risque de perforation GI (voir rubrique 4.4).

Affections chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses

- Patients atteints d'un cancer qui présentent un risque accru de perforation GI, tels que les patients avec :
 - un cancer du tractus GI ou du péritoine
 - un cancer récidivant ou avancé de l'ovaire
 - un traitement par inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, clarithromycine, kétoconazole, itraconazole ou télicyclomycine ; les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, l'indinavir ou le saquinavir ; le jus de pamplemousse lorsqu'il est consommé en grande quantité), voir rubrique 4.5.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections s'accompagnant d'un risque élevé de perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation gastro-intestinale (GI), y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché lors de l'utilisation de naloxéol chez des patients qui présentaient un risque accru de perforation GI. Le naloxéol ne doit pas être utilisé en cas d'occlusion GI connue ou suspectée, chez les patients ayant un risque accru de récurrence d'occlusion ou chez les patients atteints d'un cancer qui présentent un risque majoré de perforation GI (voir rubrique 4.3).

Il conviendra d'être prudent lors de l'utilisation du naloxéol chez des patients atteints de toute affection susceptible d'altérer l'intégrité de la paroi gastro-intestinale (par exemple, ulcère gastroduodénal sévère, maladie de Crohn, diverticulite active ou récidivante, tumeurs infiltrantes du tractus GI ou métastases péritonéales). Le profil bénéfice-risque global pour chaque patient doit être pris en compte. Il doit être conseillé aux patients d'arrêter le traitement par le naloxéol et d'informer rapidement leur médecin s'ils développent des douleurs abdominales graves ou persistantes inhabituelles.

Altérations cliniquement importantes de la barrière hémato-encéphalique

Le naloxéol est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu d'action périphérique, ayant un passage limité dans le système nerveux central (SNC). L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique est importante pour minimiser le passage du naloxéol dans le SNC.

Les patients qui présentent des altérations cliniquement importantes de la barrière hémato-encéphalique (par exemple, tumeurs cérébrales primitives, métastases ou autres pathologies inflammatoires au niveau du SNC, sclérose en plaques active, maladie d'Alzheimer à un stade avancé, etc.) n'ont pas été inclus dans les études cliniques et pourraient présenter un risque de passage du naloxéol dans le SNC. Le naloxéol doit être prescrit avec prudence chez ces patients en tenant compte du rapport bénéfice-risque individuel et en surveillant les effets potentiels sur le SNC, tels que les symptômes de sevrage aux opioïdes et/ou l'interférence sur l'effet analgésique des opioïdes.

En présence de signes d'une interférence des opioïdes sur l'analgésie ou d'un syndrome de sevrage aux opioïdes, les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter Moventig et contacter leur médecin.

Utilisation concomitante de méthadone

Les patients traités par la méthadone comme traitement principal pour une pathologie douloureuse dans le cadre des études cliniques ont présenté une fréquence d'effets indésirables GI (tels que douleurs abdominales et diarrhée) plus élevée que les patients non traités par la méthadone. Dans quelques cas, des symptômes évocateurs d'un syndrome de sevrage aux opioïdes sous traitement par le naloxéol 25 mg ont été observés chez les patients traités par la méthadone pour leur pathologie

douloureuse. Ceci a été observé dans une proportion plus élevée de patients prenant de la méthadone en comparaison à ceux ne prenant pas de la méthadone.

Les patients prenant de la méthadone comme traitement de la dépendance aux opioïdes n'ont pas été inclus dans le programme de développement clinique et l'utilisation de naloxéfol chez ces patients doit être envisagée avec prudence.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Des cas de douleurs abdominales sévères et de diarrhée ont été observés lors des études cliniques avec une dose de 25 mg, se produisant généralement peu de temps après l'instauration du traitement.

Il a été observé une incidence d'arrêts du traitement plus élevée chez les patients recevant une dose de 25 mg comparativement au placebo en raison d'une diarrhée (0,7 % avec le placebo *versus* 3,1 % avec le naloxéfol 25 mg) et de douleurs abdominales (0,2 % *versus* 2,9 % respectivement). Il est conseillé aux patients de signaler rapidement à leur médecin des symptômes sévères, persistants ou s'aggravant. Une diminution de la dose à 12,5 mg est à envisager chez les patients présentant des événements indésirables GI graves en fonction de la réponse et de la tolérance de chaque patient.

Syndrome de sevrage aux opioïdes

Des cas de syndrome de sevrage aux opioïdes ont été signalés dans le programme clinique du naloxéfol (DSM-5).

Le syndrome de sevrage aux opioïdes est un ensemble d'au moins trois des signes ou symptômes suivants : humeur dysphorique, nausées ou vomissements, douleurs musculaires, larmoiement ou rhinorrhée, dilatation pupillaire ou piloérection ou transpiration, diarrhée, bâillement, fièvre ou insomnie. Le syndrome de sevrage aux opioïdes se développe généralement dans les minutes à plusieurs jours suivant l'administration d'un antagoniste des opioïdes.

Si un syndrome de sevrage aux opioïdes est suspecté, le patient doit arrêter de prendre Moventig et contacter son médecin.

Patients atteints de maladies cardiovasculaires

Les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, une maladie cardiovasculaire avérée ou les patients avec un intervalle QT ≥ 500 ms étaient exclus des études interventionnelles menées avec le naloxéfol (voir rubrique 5.1). Moventig doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Une étude du QTc menée avec le naloxéfol chez des volontaires sains n'a pas indiqué d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 5.1).

Inducteurs du CYP3A4

Le naloxéfol n'est pas recommandé chez les patients traités par des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, rifampicine, millepertuis) (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A4

Pour plus d'informations concernant l'utilisation concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A4, voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5.

Insuffisance rénale

La dose initiale pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère est de 12,5 mg. En cas de survenue d'effets indésirables ayant un impact sur la tolérance, le naloxéfol doit être arrêté. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique sévère

Le naloxéfol n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. L'utilisation

du naloxéol n'est pas recommandée chez ces patients.

Moventig contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 12,5 mg / 25 mg comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4

Interactions avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4

Dans une étude croisée non randomisée en ouvert, comportant 3 périodes et 3 traitements dans un ordre défini ayant pour but d'évaluer l'effet de doses multiples de kétoconazole sur la pharmacocinétique d'une dose unique de naloxéol, la co-administration de kétoconazole et de naloxéol a conduit à une augmentation de l'ASC de naloxéol de 12,9 fois (IC à 90 % : 11,3 ; 14,6) et une augmentation de 9,6 fois de la C_{\max} de naloxéol (IC à 90 % : 8,1 ; 11,3), comparativement au naloxéol administré seul. Par conséquent, l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le jus de pamplemousse a été classé comme inhibiteur puissant du CYP3A4 lorsqu'il est consommé en grande quantité. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation concomitante du naloxéol et du jus de pamplemousse. La consommation concomitante du jus de pamplemousse lors d'un traitement par le naloxéol devrait généralement être évitée et envisagée seulement après consultation d'un professionnel de santé (voir rubrique 4.3).

Interactions avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4

Dans une étude croisée non randomisée en ouvert, comportant 3 périodes et 3 traitements dans un ordre défini ayant pour but d'évaluer l'effet de doses multiples de diltiazem sur la pharmacocinétique d'une dose unique de naloxéol, la co-administration du diltiazem et de naloxéol a conduit à une augmentation de l'ASC de naloxéol de 3,4 fois (IC à 90 % : 3,2 ; 3,7) et une augmentation de 2,9 fois de la C_{\max} du naloxéol (IC à 90 % : 2,6 ; 3,1), comparativement au naloxéol administré seul.

Par conséquent, un ajustement de la dose de naloxéol est recommandé en cas de co-administration avec le diltiazem et d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.2). La dose initiale pour les patients traités par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 est de 12,5 mg une fois par jour et la dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (voir rubrique 4.2).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients traités par des inhibiteurs faibles du CYP3A4.

Interactions avec les inducteurs puissants du CYP3A4

Dans une étude croisée non randomisée en ouvert, comportant 3 périodes et 3 traitements à dose unique dans un ordre défini ayant pour but d'évaluer l'effet de doses multiples de rifampicine sur la pharmacocinétique d'une dose unique de naloxéol, la co-administration de la rifampicine et du naloxéol a conduit à une diminution de 89 % de l'ASC de naloxéol (IC à 90 % : 88 % ; 90 %) et une diminution de 76 % de la C_{\max} du naloxéol (IC à 90 % : 69 % ; 80 %), comparativement au naloxéol administré seul. Par conséquent, Moventig n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des inducteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.4).

Interactions avec les inhibiteurs de la P-gp

Une étude croisée, monocentrique en double-aveugle, randomisée, en 2 parties, a été menée pour évaluer l'effet de la quinidine sur la pharmacocinétique du naloxéol et l'effet de la co-administration de naloxéol et de quinidine sur le myosis induit par la morphine chez des volontaires sains. La co-administration de quinidine, un inhibiteur de la P-gp, a conduit à une augmentation de 1,4 fois de l'ASC (IC à 90 % : 1,3 ; 1,5) et une augmentation de 2,4 fois de la C_{\max} de naloxéol (IC à 90 % : 2,2 ; 2,8). La co-administration de la quinidine et du naloxéol n'a pas d'effet antagoniste sur le myosis

induit par la morphine, ce qui suggère que l'inhibition de la P-gp ne change pas de façon significative la capacité du naloxéol à traverser la barrière hémato-encéphalique à des doses thérapeutiques.

Comme les effets des inhibiteurs de la P-gp sur la pharmacocinétique de naloxéol étaient faibles par rapport aux effets des inhibiteurs du CYP3A4, les doses recommandées en cas de co-administration de Moventig et de médicaments qui inhibent à la fois la P-gp et le CYP3A4 devraient se baser sur le statut de l'inhibiteur du CYP3A4 - puissant, modéré ou faible (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Interactions avec d'autres antagonistes des opioïdes

L'utilisation du naloxéol avec un autre antagoniste des opioïdes (par exemple naltrexone, naloxone) doit être évitée en raison de la possibilité d'un effet additif de l'antagonisme des récepteurs opioïdes et du risque accru de syndrome de sevrage aux opioïdes.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du naloxéol chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsque les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures à l'exposition thérapeutique (voir rubrique 5.3).

Il existe un risque théorique de provoquer un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le fœtus en cas d'utilisation d'un antagoniste des récepteurs opioïdes chez la mère recevant un traitement concomitant par un opioïde. L'utilisation du naloxéol pendant la grossesse n'est donc pas recommandée.

Allaitement

On ne sait pas si le naloxéol est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez le rat ont mis en évidence l'excrétion du naloxéol dans le lait (voir rubrique 5.3).

Aux doses thérapeutiques, la plupart des opioïdes (par exemple, morphine, mépéridine, méthadone) sont excrétés dans le lait maternel en quantités minimales. Il existe un risque théorique que le naloxéol puisse provoquer un syndrome de sevrage aux opioïdes chez un nouveau-né allaité par une femme recevant un traitement concomitant par un agoniste des récepteurs opioïdes. L'utilisation chez les femmes qui allaitent n'est donc pas recommandée.

Fertilité

L'effet du naloxéol sur la fertilité humaine n'a pas été étudié. Le naloxéol n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg par jour (plus de 1000 fois l'exposition thérapeutique humaine (ASC) à la dose recommandée chez l'homme de 25 mg/jour).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Moventig n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les données regroupées des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le naloxéol ($\geq 5\%$) sont : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, céphalées et flatulences. Dans la majorité des cas, les effets indésirables gastro-intestinaux ont été évalués comme

légers à modérés, sont survenus en début de traitement et se sont résolus lors de la poursuite du traitement. Ils ont souvent été signalés comme étant de type crampes abdominales.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>		Rhinopharyngite			
<i>Affections du système immunitaire</i>					Hypersensibilité
<i>Affections du système nerveux</i>		Céphalées	Syndrome de sevrage aux opioïdes		
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Douleurs abdominales ^a , diarrhée	Flatulences, nausées, vomissements			Perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Hyperhidrose			

Note : le choix des EI et leurs fréquences sont basés sur la dose de 25 mg

^a Regroupe les termes préférentiels MedDRA suivants : « douleur abdominale », « douleur abdominale haute », « douleur abdominale basse » et « douleur gastro-intestinale ».

Description de certains effets indésirables

Syndrome de sevrage aux opioïdes

Le naloxéol aux doses thérapeutiques subit un passage minimal à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez certains patients, toutefois, un ensemble de symptômes a été rapporté, ressemblant au syndrome de sevrage aux opioïdes d'action centrale. La plupart des cas rapportés ont été observés peu de temps après l'administration initiale du médicament et ils ont été d'intensité légère ou modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses de naloxéol allant jusqu'à 1 000 mg ont été administrées à des volontaires sains au cours des études cliniques. Un effet potentiel sur le SNC (inversion du myosis induit par les opioïdes, mesuré par pupillométrie) a été observé chez 1 volontaire dans le groupe 250 mg et chez 1 volontaire dans le groupe 1 000 mg. Dans une étude clinique chez des patients atteints de CIO, une dose quotidienne de 50 mg a été associée à une incidence augmentée d'effets gastro-intestinaux intolérables (principalement douleurs abdominales).

Aucun antidote n'est connu pour le naloxéol et la dialyse s'est révélée être inefficace comme moyen d'élimination dans une étude clinique chez des patients ayant une insuffisance rénale.

En cas de surdosage de naloxéol chez un patient sous traitement opioïde, le patient doit être étroitement surveillé afin de rechercher des symptômes éventuels de sevrage aux opioïdes ou d'inversion de l'effet analgésique central. En cas de surdosage connu ou suspecté de naloxéol, un traitement symptomatique doit être instauré ainsi qu'une surveillance des fonctions vitales.

Population pédiatrique

L'usage du naloxéol dans la population pédiatrique n'a pas été étudié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Laxatifs, antagonistes des récepteurs opioïdes périphériques, Code ATC : A06AH03

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le naloxéol est un dérivé PEGylé de l'antagoniste des récepteurs opioïdes mu, la naloxone. La PEGylation réduit la perméabilité passive du naloxéol et fait également de cette molécule un substrat pour le transporteur glycoprotéine P. Compte-tenu de la faible perméabilité et de l'efflux plus important du naloxéol au travers de la barrière hémato-encéphalique, liés aux propriétés de substrat de la P-gp, la pénétration du naloxéol dans le SNC est minimale.

Les études *in vitro* montrent que le naloxéol est un antagoniste neutre complet au niveau des récepteurs opioïdes mu. Le naloxéol agit en se liant aux récepteurs opioïdes mu dans le tractus gastro-intestinal (GI), ciblant les causes sous-jacentes de la CIO (à savoir, réduction de la motilité GI, hypertonicité et augmentation de l'absorption des liquides résultant du traitement opioïde au long cours).

Le naloxéol fonctionne comme un antagoniste des récepteurs opioïdes mu d'action périphérique dans le tractus GI, diminuant par ce moyen les effets constipants des opioïdes sans altérer les effets analgésiques des opioïdes sur le système nerveux central.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude approfondie de l'intervalle QT/QTc (étude TQT), telle que définie par la ligne directrice ICH E14, il n'a pas été observé de modifications cliniquement importantes de la fréquence cardiaque et des intervalles RR, QT, PR ou QRS ou de la morphologie de l'onde T. De plus, aucun problème de sécurité et de tolérance n'a été identifié dans cette étude jusqu'à la dose la plus élevée administrée (150 mg). Conformément à la ligne directrice ICH E14, cela est considéré comme une étude TQT définitivement négative.

Efficacité et sécurité cliniques

CIO chez les patients présentant des douleurs non cancéreuses

L'efficacité et la sécurité du naloxéol chez les patients présentant une CIO et des douleurs non cancéreuses ont été établies lors de deux études cliniques parallèles en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (études Kodiak 4 et Kodiak 5). Les patients prenant des opioïdes par voie orale à une dose d'au moins 30 milligrammes d'équivalent morphine (MEM) par jour depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion et souffrant d'une CIO auto-rapportée étaient éligibles.

La CIO a été confirmée à l'issue d'une période de pré-inclusion de deux semaines et elle a été définie comme < 3 selles spontanées (SS) par semaine en moyenne, avec des symptômes de constipation associés à au moins 25 % des selles. Les patients n'étaient autorisés à utiliser aucun laxatif autre que le

laxatif de secours bisacodyl s'ils n'avaient pas eu de selles depuis 72 heures. Une SS a été définie comme une selle évacuée sans prise d'un laxatif de secours au cours des 24 heures précédentes.

Les patients avec un score moyen de douleur à l'échelle numérique (EN) supérieur ou égal à 7 n'ont pas été étudiés en raison du risque de confusion sur l'efficacité du fait de la présence de douleurs non contrôlées. Les patients avec un QTcF > 500 ms lors de la sélection, un antécédent récent d'infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédant la randomisation, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou toute autre maladie cardiovasculaire avérée ont été exclus des études cliniques.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh) ont été exclus des études cliniques de phase III (études Kodiak 4 et 5). Par conséquent, le naloxéfol n'a pas été étudié chez les patients atteints de CIO et présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Les deux études avaient la puissance et la stratification nécessaires pour qu'au moins 50 % des patients randomisés dans chaque bras de traitement satisfassent aux critères initiaux pour être classés comme répondeurs inadéquats aux laxatifs (RIL).

Définition d'une réponse inadéquate au(x) laxatif(s)

Pour se qualifier en tant que RIL, les patients devaient avoir rapporté, au cours des deux semaines précédant la première visite de l'étude, des symptômes concomitants de CIO d'intensité au moins modérée alors qu'ils avaient été traités par au moins une classe de laxatifs pendant au minimum quatre jours au cours de la période de présélection de l'étude.

Efficacité

Réponse au cours des 12 semaines du groupe RIL

L'efficacité et la durée de l'effet ont été mesurées dans le cadre du critère principal d'évaluation, à savoir la réponse au cours d'une période de traitement de 12 semaines par le naloxéfol, la réponse étant définie comme ≥ 3 SS par semaine et une variation ≥ 1 SS par semaine par rapport à l'inclusion lors d'au moins 9 des 12 semaines de l'étude et lors de 3 des 4 dernières semaines. Le premier des trois critères secondaires d'évaluation ajustés pour la multiplicité était le taux de répondeurs à 12 semaines dans le sous-groupe RIL.

Il y a eu une différence statistiquement significative du taux de répondeurs dans le sous-groupe RIL avec la dose de 25 mg *versus* placebo dans les études Kodiak 4 ($p = 0,002$) et Kodiak 5 ($p = 0,014$). En appliquant la procédure de tests multiples, la significativité statistique a été observée pour le groupe de traitement par 12,5 mg *versus* placebo dans le sous-groupe RIL de l'étude Kodiak 4 ($p = 0,028$) mais pas dans l'étude Kodiak 5 ($p = 0,074$). Dans l'étude Kodiak 4, les taux de réponse dans les groupes placebo, 12,5 mg et 25 mg du sous-groupe RIL ont été respectivement de 28,8 %, 42,6 % et 48,7 %, alors que dans l'étude Kodiak 5, les taux de réponse correspondants ont été de 31,4 %, 42,4 % et 46,8 %. Dans les données poolées des études Kodiak 4 et Kodiak 5, les taux de répondeurs dans le sous-groupe RIL ont été de 30,1 % pour le placebo, 42,5 % pour la dose de 12,5 mg et 47,7 % pour la dose de 25 mg, avec un risque relatif (IC à 95 %) pour l'effet du traitement *versus* placebo de 1,410 (1,106 ; 1,797) et 1,584 (1,253 ; 2,001) pour les groupes 12,5 mg et 25 mg respectivement.

Réponse au cours des 12 semaines chez les patients présentant une réponse inadéquate à au moins deux classes de laxatifs

La réponse au naloxéfol au cours des 12 semaines a été évaluée dans un sous-groupe de patients avec une réponse inadéquate à au moins deux classes de laxatifs, soit environ 20 % des patients randomisés. Dans une analyse poolée des études Kodiak 4 et Kodiak 5 (90, 88 et 99 patients dans les groupes placebo, 12,5 mg et 25 mg respectivement), des taux de réponse plus élevés dans cette population ont été observés pour le groupe 25 mg *versus* placebo ($p = 0,040$). Les taux de répondeurs dans cette population ont été de 30,0 % avec le placebo, 44,3 % avec la dose de 12,5 mg et 44,4 % avec la dose de 25 mg.

Délai d'obtention de la première selle spontanée (SS)

Le délai d'obtention de la première SS dans le sous-groupe RIL après la prise de la première dose a été

plus court avec la dose de 25 mg *versus* placebo dans les études Kodiak 4 ($p < 0,001$) et Kodiak 5 ($p = 0,002$). La dose de 12,5 mg dans le sous-groupe RIL a également montré un délai d'obtention de la première SS après la première dose plus court *versus* placebo dans les études Kodiak 4 ($p = 0,002$) et Kodiak 5 ($p < 0,001$). Dans l'étude Kodiak 4, le délai médian d'obtention de la première SS après la première dose a été de 43,4 heures, 20,6 heures et 5,4 heures avec le placebo, la dose de 12,5 mg et la dose de 25 mg respectivement. Dans l'étude Kodiak 5, les délais correspondants d'obtention de la première SS après la première dose ont été respectivement de 38,2 heures, 12,8 heures et 18,1 heures.

Nombre moyen de jours par semaine avec au moins une SS

Il y a eu une augmentation du nombre moyen de jours par semaine avec au moins une SS dans le sous-groupe RIL avec la dose de 25 mg dans les études Kodiak 4 et Kodiak 5 ($p < 0,001$ dans les deux études) et avec la dose de 12,5 mg ($p = 0,006$ dans les deux études).

Amélioration des symptômes de CIO

La dose de 25 mg dans le sous-groupe RIL a amélioré l'effort de défécation (étude Kodiak 4 $p = 0,043$, étude Kodiak 5 $p < 0,001$). La consistance des selles dans le sous-groupe RIL, mesurée au moyen de l'échelle de selles de Bristol, s'est améliorée dans l'étude Kodiak 5 *versus* placebo ($p < 0,001$) mais pas dans l'étude Kodiak 4 ($p = 0,156$). La dose de 25 mg dans le sous-groupe RIL a augmenté le nombre moyen de jours par semaine avec au moins 1 selle spontanée complète (SSC) *versus* placebo dans les deux études (étude Kodiak 4 $p = 0,002$, étude Kodiak 5 $p < 0,001$).

Critère d'évaluation des répondeurs symptomatiques

Un « répondeur symptomatique » était défini comme un patient satisfaisant à la fois aux deux critères définissant un répondeur à 12 semaines et démontrant une amélioration des symptômes pré-spécifiés de CIO et pas de détérioration des symptômes. Dans le sous-groupe RIL, la dose de 25 mg a augmenté les taux de répondeurs symptomatiques dans les deux études *versus* placebo (étude Kodiak 4 $p = 0,001$, étude Kodiak 5 $p = 0,005$). Les taux de répondeurs symptomatiques dans le sous-groupe RIL de l'étude Kodiak 4 ont été de 24,6 %, 36,5 % et 45,3 % dans les bras respectivement placebo, 12,5 mg et 25 mg et les taux correspondants de répondeurs symptomatiques dans l'étude Kodiak 5 ont été de 25,6 %, 33,6 % et 42,7 % respectivement.

Questionnaire d'évaluation par les patients des symptômes de constipation (PAC-SYM)

La dose de 25 mg de naloxéfol dans le sous-groupe RIL a entraîné une amélioration (variation par rapport à l'inclusion) du score total d'évaluation par les patients des symptômes de constipation (PAC-SYM) plus importante *versus* placebo dans les deux études à 12 semaines (étude Kodiak 4 $p = 0,023$, étude Kodiak 5 $p = 0,002$). La dose de 12,5 mg dans le sous-groupe RIL a également entraîné une amélioration du score PAC-SYM total à la semaine 12 plus importante *versus* placebo dans les deux études (respectivement $p = 0,020$ et $p = 0,001$). La dose de 25 mg de naloxéfol en comparaison au placebo, a également entraîné une amélioration (variation par rapport à l'état initial) du score du questionnaire PAC-SYM (relatif au domaine rectal) plus importante *versus* placebo dans les deux études à la semaine 12 ($p = 0,004$ et $p < 0,001$, études Kodiak 4 et 5 respectivement) ainsi que du score (relatif au domaine des selles) dans les études Kodiak 4 ($p = 0,031$) et Kodiak 5 ($p < 0,001$). Il n'y a eu d'impact pertinent sur les symptômes abdominaux dans aucune des deux études ($p = 0,256$ et $p = 0,916$, études Kodiak 4 et 5 respectivement).

Interférence potentielle avec l'effet analgésique induit par les opioïdes

Aucune différence cliniquement pertinente de l'intensité moyenne de la douleur, de la dose quotidienne d'opioïde ou du score de sevrage aux opioïdes n'a été observée entre le naloxéfol 12,5 mg, 25 mg et le placebo sur la période d'étude de 12 semaines.

Dans les études cliniques de 12 semaines (Kodiak 4 et 5), la fréquence de survenue des événements indésirables de dorsalgies était de 4,3 % pour le naloxéfol 25 mg contre 2,0 % pour le placebo, et la fréquence de survenue des événements indésirables de douleurs aux extrémités était de 2,2 % pour le naloxéfol 25 mg, contre 0,7 % pour le placebo. Dans une étude de sécurité à long terme (Kodiak 8), la fréquence des événements indésirables rapportés de dorsalgies était de 8,9 % pour le naloxéfol 25 mg contre 8,8 % dans le cadre d'une utilisation habituelle. Pour les douleurs aux extrémités, le taux pour le naloxéfol 25 mg était de 3,5 % contre 3,3 % dans le cadre d'une utilisation habituelle.

Sécurité d'emploi et tolérance sur une période prolongée de 12 semaines

L'étude Kodiak 7 était une extension de sécurité d'emploi de 12 semaines qui permettait aux patients de l'étude Kodiak 4 de poursuivre le même traitement en aveugle sur une durée supplémentaire de 12 semaines (placebo, naloxérol 12,5 mg ou 25 mg pris quotidiennement). L'objectif principal était de comparer la sécurité d'emploi et la tolérance entre les trois groupes de traitement sur une durée supplémentaire de 12 semaines (au-delà de celles observées dans l'étude Kodiak 4) en utilisant des statistiques descriptives. Dans cette étude, le naloxérol administré à des doses de 12,5 mg et de 25 mg a été généralement sans danger et bien toléré *versus* placebo dans le traitement des patients souffrant de douleurs non cancéreuses ayant développé une CIO.

Dans tous les groupes de traitement, y compris le placebo, les améliorations des scores relatifs aux différents domaines des questionnaires PAC-SYM observées dans l'étude Kodiak 4 se sont maintenues chez les patients poursuivant le traitement dans le cadre de l'étude Kodiak 7.

Sécurité et tolérance à long terme

L'étude Kodiak 8 était une étude de phase III de 52 semaines, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, évaluant la sécurité et la tolérance du naloxérol *versus* le traitement habituel dans le traitement de la CIO chez des patients souffrant de douleurs non cancéreuses. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme du naloxérol 25 mg et de les comparer au traitement habituel en utilisant des statistiques descriptives.

Les patients éligibles ont été randomisés selon un rapport de 2 : 1 en vue de recevoir soit le naloxérol 25 mg 1 fois par jour soit le traitement habituel de la CIO pendant 52 semaines. Les patients assignés au groupe de traitement habituel ont suivi le traitement laxatif de la CIO déterminé par l'investigateur selon son meilleur jugement clinique, à l'exception des récepteurs antagonistes mu-opioïdes périphériques.

Sur les 844 patients qui ont été randomisés, 61,1 % ont terminé l'étude (définis comme les patients ayant passé la visite de suivi à 2 semaines après la période de traitement de 52 semaines). Au final, 393 et 317 patients ont eu une exposition au naloxérol 25 mg d'au moins 6 mois et 12 mois respectivement dans cette étude, ce qui répondait aux exigences d'exposition pré-spécifiées.

L'exposition à long terme au naloxérol 25 mg, allant jusqu'à 52 semaines, a été généralement sans danger et bien tolérée dans le traitement des patients souffrant de douleurs non cancéreuses ayant développé une CIO. Au cours de la période de traitement de 52 semaines, il n'y a pas eu de différences inattendues importantes en matière de sécurité d'emploi et de tolérance entre le groupe de traitement par le naloxérol 25 mg et le groupe de traitement habituel.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Moventig dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de constipation induite par les opioïdes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le naloxérol est absorbé rapidement, la concentration maximale (C_{max}) étant atteinte en moins de 2 heures. Chez la majorité de sujets, un pic de concentration plasmatique secondaire de naloxérol a été observé environ 0,4 à 3 heures après le premier pic. Le cycle entéro-hépatique pourrait être une explication puisqu'une excrétion biliaire importante a été observée chez le rat.

Effets de l'alimentation : un repas riche en graisses a augmenté l'importance et la vitesse d'absorption du naloxérol. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) ont augmenté d'environ respectivement 30 % et 45 %.

Le comprimé de naloxéol, lorsqu'il est écrasé et mélangé dans de l'eau, administré par voie orale ou par une sonde naso-gastrique (SNG) dans l'estomac, présente une biodisponibilité comparable à celle du comprimé entier, avec un t_{\max} médian respectivement de 0,75 et 1,50 heures (compris entre 0,23 et 5,02 heures) pour le comprimé écrasé administré par voie orale et pour le comprimé écrasé administré par une sonde naso-gastrique.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen au cours de la phase terminale (V_z/F) chez les volontaires sains a été compris entre 968 et 2140 l sur l'ensemble des groupes de dose et l'ensemble des études. Les résultats d'une analyse quantitative par autoradiographie du corps entier (QWBA) chez le rat et l'absence d'antagonisme des effets des opioïdes sur le SNC chez l'homme à des doses de naloxéol inférieures à 250 mg témoignent d'une distribution minimale du naloxéol dans le SNC.

La liaison du naloxéol aux protéines plasmatiques chez l'homme a été faible et la fraction non liée a été comprise entre 80 % et 100 %.

Biotransformation

Dans une étude d'équilibre de masse chez l'homme, 6 métabolites au total ont été identifiés dans le plasma, l'urine et les fèces. Ces métabolites ont représenté plus de 32 % de la dose administrée et ils ont été formés par *N*-désalkylation, O-déméthylation, oxydation et perte partielle de la chaîne de PEG. Aucun des métabolites ne représentait > 10 % des concentrations plasmatiques de la molécule mère ou de la molécule mère totale et des métabolites liés au médicament.

Élimination

Après l'administration orale de naloxéol radiomarké, 68 % et 16 % de la dose totale administrée ont été récupérés respectivement dans les fèces et l'urine. La molécule mère naloxéol excrétée dans l'urine a représenté moins de 6 % de la dose totale administrée. Ainsi, l'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure pour le naloxéol.

Dans les études de pharmacologie clinique, la demi-vie du naloxéol administré à dose thérapeutique a été comprise entre 6 et 11 heures.

Linéarité/non-linéarité

Sur l'intervalle de doses évaluées, la concentration plasmatique maximale et l'ASC ont augmenté de manière proportionnelle à la dose ou quasiment proportionnelle à la dose.

Populations particulières

Âge et sexe

Il existe un faible effet de l'âge sur la pharmacocinétique du naloxéol (augmentation d'environ 0,7 % de l'ASC pour chaque augmentation d'un an de l'âge). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés. Les patients âgés de plus de 65 ans ont été représentés dans les études cliniques de phase III.

Les études cliniques du naloxéol n'ont pas inclus des nombres de patients âgés de 75 ans ou plus suffisants pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes, toutefois, sur la base du mode d'action de la substance active, il n'y a pas de raisons en théorie que des ajustements posologiques soient nécessaires dans ce groupe d'âge.

Concernant les recommandations posologiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, voir rubrique 4.2.

Il n'y a pas d'effet du sexe sur la pharmacocinétique du naloxéol.

Origine ethnique

L'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du naloxéol est faible (diminution d'environ

20 % de l'ASC du naloxéol lors de la comparaison des autres groupes *versus* les Caucasiens) et par conséquent aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Poids corporel

L'exposition au naloxéol a augmenté avec le poids, toutefois, les différences d'exposition n'ont pas été jugées cliniquement pertinentes.

Insuffisance rénale

La clairance rénale étant une voie mineure d'élimination du naloxéol, l'impact de l'insuffisance rénale, quelle que soit son intensité (à savoir, modérée, sévère et insuffisance rénale terminale), sur la pharmacocinétique du naloxéol a été minimal chez la plupart des sujets. Toutefois, chez 2 des 8 patients (dans les deux groupes d'insuffisance rénale, modérée et sévère, mais pas dans le groupe d'insuffisance rénale terminale), des augmentations de l'exposition au naloxéol jusqu'à 10 fois ont été observées. Chez ces patients, l'insuffisance rénale peut affecter de manière délétère d'autres voies d'élimination (hépatique/métabolisme intestinal des médicaments, etc.), entraînant une augmentation de l'exposition.

La dose initiale pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère est de 12,5 mg. En cas de survenue d'effets indésirables ayant un impact sur la tolérance, le naloxéol doit être arrêté. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (voir rubrique 4.2).

L'exposition au naloxéol chez les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse a été similaire à celle des volontaires sains ayant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Une diminution inférieure à 20 % de l'ASC et une diminution de 10 % de la C_{max} ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée (classes A et B de Child-Pugh).

L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du naloxéol n'a pas été évalué. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du naloxéol n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et fertilité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de développement embryo-fœtal ont été conduites chez le rat et le lapin. Une augmentation de l'incidence de variation squelettique bipartite du centre vertébral, potentiellement liée au traitement, et un fœtus avec une anorchidie ont été observés à la dose la plus forte étudiée dans l'étude de développement embryo-fœtal chez le rat. Une malformation squelettique fœtale possiblement liée au traitement, à savoir une fusion des arcs, a été observée à la dose la plus forte étudiée dans l'étude de développement embryo-fœtal chez le lapin, en l'absence de toxicité maternelle.

Dans une étude séparée du développement pré- et post-natal chez le rat, les poids corporels ont été plus faibles chez les jeunes rats mâles après l'administration maternelle d'une dose élevée. Tous ces effets ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Des études de cancérogenèse du naloxéol ont été conduites chez le rat et la souris. Chez le rat mâle, une augmentation dose-dépendante d'adénomes des cellules de Leydig et d'hyperplasie des cellules interstitielles a été observée à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à

l'exposition maximale chez l'homme. Les modifications néoplasiques observées sont des effets à médiation hormonale et centrale bien connus chez le rat, qui ne sont pas pertinents pour l'homme.

Les études chez la rate allaitante ont montré que le naloxéol est excrété dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

mannitol (E421)
cellulose microcristalline (E460)
croscarmellose sodique (E468)
stéarate de magnésium (E470b)
gallate de propyle (E310)

Pelliculage du comprimé

hypromellose (E464)
dioxyde de titane (E171)
macrogol (E1521)
oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette alu/alu.

Comprimés pelliculés à 12,5 mg

Boîtes de 30 et 90 comprimés pelliculés sous plaquettes non prédécoupées.
Boîtes de 30 x 1 et 90 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires.

Comprimés pelliculés à 25 mg

Boîtes de 10, 30 et 90 comprimés pelliculés sous plaquettes non prédécoupées.
Boîtes de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigence particulière pour l'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le médicament peut également être administré via une sonde naso-gastrique (SNG) (CH8 ou plus). Dans ce cas, le comprimé doit être écrasé en poudre et mélangé avec de l'eau (120 ml). Il est important de rincer la SNG avec de l'eau après administration du mélange.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Allemagne

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

EU/1/14/962/001
EU/1/14/962/002
EU/1/14/962/003
EU/1/14/962/004
EU/1/14/962/005
EU/1/14/962/006
EU/1/14/962/007
EU/1/14/962/008
EU/1/14/962/009
EU/1/14/962/010
EU/1/14/962/011

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

Date de première autorisation : 8 décembre 2014
Date du dernier renouvellement : 23 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Piramal Pharma Solutions (Dutch) B.V.

Bargelaan 200

Leiden

2333CW

Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Moventig 12,5 mg comprimés pelliculés
naloxégol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 12,5 mg de naloxégol (sous forme d'oxalate de naloxégol).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimé pelliculé
90 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Allemagne

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

EU/1/14/962/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/14/962/002 90 comprimés pelliculés
EU/1/14/962/008 30 x 1 comprimé pelliculé (pour délivrance à l'unité)
EU/1/14/962/003 90 x 1 comprimé pelliculé (pour délivrance à l'unité)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

moventig 12,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Moventig 25 mg comprimés pelliculés
naloxégol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de naloxégol (sous forme d'oxalate de naloxégol).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
30 x 1 comprimé pelliculé
90 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Allemagne

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

EU/1/14/962/004 10 comprimés pelliculés
EU/1/14/962/005 30 comprimés pelliculés
EU/1/14/962/006 90 comprimés pelliculés
EU/1/14/962/009 10 x 1 comprimé pelliculé (pour délivrance à l'unité)
EU/1/14/962/010 30 x 1 comprimé pelliculé (pour délivrance à l'unité)
EU/1/14/962/007 90 x 1 comprimé pelliculé (pour délivrance à l'unité)
EU/1/14/962/011 100 x 1 comprimé pelliculé (pour délivrance à l'unité)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

moventig 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

Plaquette prédécoupée unitaire

Plaquette non prédécoupée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Moventig 12,5 mg comprimé
naloxégol

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

Grünenthal GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

Plaquette prédécoupée unitaire

Plaquette non prédécoupée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Moventig 25 mg comprimé
naloxégol

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

Grünenthal GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Moventig 12,5 mg comprimés pelliculés

Moventig 25 mg comprimés pelliculés

naloxéfol

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Moventig et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Moventig
3. Comment prendre Moventig
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Moventig
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Moventig et dans quels cas est-il utilisé

Moventig contient la substance active naloxéfol. Il s'agit d'un médicament utilisé chez les adultes pour traiter la constipation spécifiquement provoquée par des médicaments antidouleur, appelés opioïdes, (par exemple la morphine, l'oxycodone, le fentanyl, le tramadol, la codéine) lorsqu'ils sont pris régulièrement. Il est utilisé lorsque les laxatifs n'ont pas soulagé suffisamment la constipation.

La constipation liée aux opioïdes peut entraîner des symptômes tels que :

- douleurs à l'estomac
- effort à la défécation (lorsqu'il faut pousser très fort pour évacuer une selle du rectum, ce qui peut également entraîner une douleur au niveau de l'anus lors de la poussée)
- selles dures (selles dures « comme une pierre »)
- vidange incomplète du rectum (après avoir évacué une selle, sensation d'avoir encore une selle dans le rectum qui a besoin de sortir)

Chez les patients sous opioïdes et présentant une constipation, qui ont essayé au moins un laxatif et qui ont eu un soulagement incomplet de leur constipation, Moventig a montré dans les essais cliniques une augmentation du nombre de selles et une amélioration des symptômes de la constipation causée par les opioïdes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Moventig

Ne prenez jamais Moventig :

- si vous êtes allergique au naloxéfol ou à des médicaments similaires ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vos intestins sont ou pourraient être bloqués (obstrués) ou si vous avez été averti(e) que vos intestins risquent de s'obstruer ;

- si vous avez un cancer de l'intestin ou du « péritoine » (le revêtement de la région de l'estomac), un cancer de l'ovaire avancé ou récidivant ou si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter le cancer tels que des « inhibiteurs du VEGF » (exemple : bévacicumab) ;
- si vous prenez certains autres médicaments tels que le kétoconazole ou l'itraconazole (pour traiter les infections fongiques), la clarithromycine ou la télicycline (des antibiotiques) ou le ritonavir, l'indinavir ou le saquinavir (pour traiter le VIH).

N'utilisez pas Moventig si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Moventig.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Moventig :

- si vous avez un ulcère de l'estomac, la maladie de Crohn (une maladie provoquant une inflammation de l'intestin), une diverticulite (une autre maladie dans laquelle il se produit une inflammation de l'intestin), un cancer de l'intestin ou du « péritoine » (le revêtement de la région de l'estomac) ou toute affection susceptible d'endommager la paroi de votre intestin ;
- si vous avez actuellement des douleurs à l'estomac inhabituellement sévères, persistantes ou s'aggravant ;
- si la barrière protectrice naturelle entre les vaisseaux sanguins de la tête et du cerveau est endommagée, par exemple si vous avez un cancer du cerveau ou du système nerveux central ou si vous avez une maladie du système nerveux central comme une sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer – contactez immédiatement votre médecin si vous n'obtenez pas de soulagement de la douleur après la prise de votre médicament opioïde ou si vous présentez des symptômes de syndrome de sevrage aux opioïdes (voir rubrique 4) ;
- si vous prenez de la méthadone (voir rubrique 4 ci-dessous) ;
- si vous avez eu une crise cardiaque au cours des 6 derniers mois, si vous souffrez d'insuffisance cardiaque accompagnée d'un essoufflement quotidien ou de tout autre problème sévère avec votre cœur qui cause des symptômes quotidiens ;
- si vous avez des problèmes aux reins - votre médecin pourra vous dire de prendre une dose différente (voir rubrique ci-dessous « Comment prendre Moventig ») ;
- si vous avez une maladie sévère du foie.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Moventig.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère pendant le traitement par Moventig :

- si vous présentez des douleurs à l'estomac sévères, persistantes ou s'aggravant. Cela pourrait être un symptôme de lésion de la paroi de l'intestin pouvant engager le pronostic vital. Informez immédiatement votre médecin, vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible ou bien d'arrêter le traitement par Moventig ;
- si votre médicament opioïde doit être arrêté pendant plus de 24 heures ;
- si vous présentez des symptômes de syndrome de sevrage aux opioïdes (voir la rubrique ci-dessous « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Informez votre médecin, vous pourriez avoir besoin d'arrêter le traitement par Moventig.

Enfants et adolescents

Moventig n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans ces tranches d'âge.

Autres médicaments et Moventig

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Informez votre médecin des antidouleurs opioïdes que vous prenez et de leur dose.

Ne prenez pas Moventig si vous prenez l'un des médicaments suivants (voir rubrique « Ne prenez jamais Moventig ») :

- kétoconazole ou itraconazole – pour traiter les infections fongiques

- clarithromycine ou télicithromycine – des antibiotiques
- ritonavir, indinavir ou saquinavir – pour traiter l'infection par le VIH

Ne prenez pas Moventig si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- autres médicaments pour la constipation (des laxatifs)
- méthadone
- diltiazem ou vérapamil (pour l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine). Vous devrez peut-être prendre une dose plus faible de Moventig
- rifampicine (un antibiotique), carbamazépine (pour l'épilepsie) ou du millepertuis (pour la dépression). Vous devrez peut-être arrêter de prendre Moventig
- médicaments appelés « antagonistes des récepteurs opioïdes » (tels que la naltrexone et la naloxone), qui sont utilisés pour inverser les effets des opioïdes.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Moventig.

Moventig avec des boissons

Vous ne devez pas boire de grandes quantités de jus de pamplemousse pendant le traitement par Moventig. De grandes quantités de jus de pamplemousse peuvent affecter la quantité de naloxéol qui pénètre dans l'organisme.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament. Compte tenu des données supplémentaires sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte, l'utilisation de Moventig pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Ne pas utiliser Moventig pendant l'allaitement car on ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Moventig ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire une voiture ou à utiliser des outils ou des machines.

Moventig contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 12,5 mg / 25 mg comprimé, c'est-à-dire pratiquement « sans sodium ».

3. Comment prendre Moventig

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 1 comprimé de 25 mg chaque jour.

Prenez Moventig le matin afin d'éviter d'aller à la selle au cours de la nuit. Moventig doit être pris à jeun au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée ou 2 heures après le premier repas.

Lors de la mise en route du traitement par Moventig, vous ne devez pas arrêter d'utiliser des laxatifs, sauf si votre médecin vous dit d'arrêter. Moventig peut être pris avec ou sans laxatifs.

Si le traitement par le médicament opioïde est arrêté, vous devrez également arrêter de prendre Moventig.

Votre médecin pourra vous dire de prendre une dose plus faible de 12,5 mg :

- si vous avez des problèmes aux reins ;
- si vous prenez du diltiazem ou du vérapamil (pour une hypertension artérielle ou une angine de poitrine).

Votre médecin pourra vous dire d'augmenter la dose à 25 mg en fonction de la manière dont vous répondez au traitement.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, vous pouvez l'écraser et le mélanger avec de l'eau comme suit :

- Écraser le comprimé en une poudre.
- Verser la poudre dans un demi-verre d'eau (120 ml).
- Mélanger et boire immédiatement.
- Pour garantir qu'il ne reste pas de médicament dans le verre, rincer le verre vide avec un autre demi-verre d'eau (120 ml) et boire le contenu du verre.

Si vous avez pris plus de Moventig que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Moventig que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou allez à l'hôpital.

Si vous oubliez de prendre Moventig

- Si vous oubliez de prendre une dose de Moventig, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant la prise de la dose suivante, sautez la dose que vous avez oublié de prendre.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre le médicament et contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de symptômes de sevrage aux opioïdes (si vous présentez une combinaison d'au moins trois de ces symptômes : se sentir déprimé, nausées, vomissements, douleurs musculaires, larmoiements, écoulement nasal, dilatation des pupilles, chair de poule, transpiration excessive, diarrhée, bâillements, fièvre ou insomnie) qui pourraient survenir habituellement pendant les premiers jours suivant le début de traitement par le naloxéol. Les symptômes de sevrage aux opioïdes peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

Autres effets indésirables éventuels :

Très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10) :

- douleurs à l'estomac
- diarrhée (évacuation de selles fréquentes, selles aqueuses)

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- flatulences (« gaz »)
- nausées (envie de vomir)
- vomissements
- rhinopharyngite (nez qui coule ou nez bouché)
- maux de tête
- transpiration excessive

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- réaction allergique
- perforation gastro-intestinale (formation d'un trou dans la paroi intestinale)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Moventig

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Moventig

- La substance active est le naloxéfol.
 - Chaque comprimé pelliculé à 12,5 mg de Moventig (comprimé) contient 12,5 mg de naloxéfol sous forme d'oxalate de naloxéfol.
 - Chaque comprimé pelliculé à 25 mg de Moventig (comprimé) contient 25 mg de naloxéfol sous forme d'oxalate de naloxéfol.
- Les autres composants sont :
 - noyau du comprimé : mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468) - voir « Moventig contient du sodium » à la rubrique 2, stéarate de magnésium (E470b), gallate de propyle (E310) ;
 - pelliculage : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente Moventig et contenu de l'emballage extérieur

Moventig 12,5 mg : comprimé pelliculé ovale, de couleur mauve, mesurant 10,5 x 5,5 mm, portant la mention « nGL » sur une face et « 12.5 » sur l'autre face.

Moventig 25 mg : comprimé pelliculé ovale, de couleur mauve, mesurant 13 x 7 mm, portant la mention « nGL » sur une face et « 25 » sur l'autre face.

Les comprimés de Moventig 12,5 mg sont présentés en plaquettes en aluminium dans des boîtes de 30 ou 90 comprimés pelliculés sous plaquettes non prédécoupées et de 30 x 1 ou 90 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires.

Les comprimés de Moventig 25 mg sont présentés en plaquettes en aluminium dans des boîtes de 10, 30 ou 90 comprimés pelliculés sous plaquettes non prédécoupées et de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Allemagne

Fabricant

Piramal Pharma Solutions (Dutch) B.V.
Bargelaan 200
Leiden
2333CW
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>