

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **VIBERZI**<sup>®</sup>

Comprimés d'éluxadoline

Comprimés, éluxadoline à 75 mg, voie orale

Comprimés, éluxadoline à 100 mg, voie orale

Agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  / antagoniste des récepteurs opioïdes  $\delta$

Corporation AbbVie  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :  
26 janvier 2017  
Date de révision :  
25 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282555

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

--	--

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise.....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	9
7.1.3 Enfants .....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	13

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	13
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	14
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>14</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	17
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
10.1	Mode d'action.....	18
10.2	Pharmacodynamie .....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	19
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>21</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>22</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>23</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	23
	Syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) .....	23
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>26</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>26</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>28</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

VIBERZI (comprimés d'éluxadoline) est indiqué pour :

- le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée chez les adultes.

Dans les études cliniques, VIBERZI a permis d'améliorer la consistance des selles de manière plus manifeste qu'il a permis d'atténuer les douleurs abdominales.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

VIBERZI n'a pas été étudié chez les patients de 65 ans ou plus dans le cadre d'une étude consacrée à cette population. Dans les études cliniques déterminantes, 8 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, et une proportion plus élevée de patients âgés ont présenté des effets indésirables comparativement aux patients plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

L'éluxadoline est contre-indiquée chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à l'éluxadoline, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- 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 accru.
- qui n'ont plus de vésicule biliaire. Chez ces patients, le risque de pancréatite ou de spasme du sphincter d'Oddi est accru.
- 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 3 boissons alcoolisées par jour. Chez ces patients, le risque de pancréatite aiguë est accru.
- 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 accru.
- qui présentent une insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh). Ces patients sont exposés à un risque d'augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éluxadoline.
- qui présentent des antécédents de constipation chronique ou grave, des séquelles d'une

constipation ou une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée. Ces patients pourraient être exposés à un risque de complications graves d'une occlusion intestinale.

- qui prennent des inhibiteurs puissants des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) (p. ex. de la cyclosporine) en concomitance (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Pancréatite :** Des cas graves de pancréatite ont été signalés chez des patients qui prenaient VIBERZI, principalement chez ceux qui n'avaient pas de vésicule biliaire (voir [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
- VIBERZI est contre-indiqué chez les patients sans vésicule biliaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Les médecins doivent évaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement par VIBERZI.
- Les patients traités par VIBERZI qui présentent une constipation grave doivent cesser de prendre le médicament et communiquer avec leur médecin.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La posologie recommandée de VIBERZI est de 100 mg par voie orale 2 fois par jour, avec de la nourriture.
- Chez les patients qui sont incapables de tolérer la dose de 100 mg, la posologie recommandée de VIBERZI est de 75 mg par voie orale 2 fois par jour, avec de la nourriture.
- Chez les patients de 65 ans ou plus, la dose initiale doit être de 75 mg, administrée 2 fois par jour avec de la nourriture. Si la dose de 75 mg administrée 2 fois par jour, est bien tolérée, mais inefficace, la dose pourrait être portée à 100 mg, 2 fois par jour (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### 4.4 Administration

VIBERZI doit être pris par voie orale 2 fois par jour, avec de la nourriture.

#### 4.5 Dose omise

Si une dose est omise (plus de 4 heures se sont écoulées), le patient ne doit pas la prendre. Il ne faut pas prendre 2 comprimés pour compenser une dose omise. Attendre l'heure de la dose suivante et prendre la dose habituelle avec de la nourriture.

## 5 SURDOSAGE

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

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et recevoir un traitement de soutien standard, au besoin. Étant donné l'action de l'éluxadoline sur les récepteurs opioïdes, l'administration d'un antagoniste narcotique des récepteurs opioïdes mu, comme la naloxone, doit être envisagée. Compte tenu de la courte demi-vie de la naloxone, l'administration de plusieurs doses pourrait être nécessaire. Les sujets traités avec la naloxone doivent être surveillés de près afin de déceler toute réapparition des symptômes de surdosage, qui pourraient exiger une nouvelle injection de naloxone.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 75 mg et à 100 mg	Silice colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, Opadry II (oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc et dioxyde de titane) et cellulose microcristalline silicifiée

### Description

Comprimés à 75 mg : Chaque comprimé à 75 mg, en forme de capsule, est enrobé d'une pellicule dont la couleur varie de jaune pâle à brun clair et porte l'inscription « FX75 » gravée sur une des faces. Offerts en flacons de 60 comprimés.

Comprimés à 100 mg : Chaque comprimé à 100 mg, en forme de capsule, est enrobé d'une pellicule dont la couleur varie d'orange-rose à pêche et porte l'inscription « FX100 » gravée sur une des faces. Offerts en flacons de 60 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)

### 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 la déclaration des effets indésirables ou selon l'échelle d'évaluation subjective des symptômes de sevrage des opioïdes (*Subjective Opiate Withdrawal Scale* ou SOWS). Les données obtenues chez l'animal portent à croire

que le risque d'emploi abusif par voie intraveineuse chez l'être humain ne peut être écarté (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

### **Abus de médicaments**

Dans les 2 études sur le potentiel d'abus chez l'être 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 sans dépendance à ces agents traités au moyen de doses orales uniques de 100 à 1 000 mg, et qu'elle était plus fréquente qu'avec le placebo (0 %) lorsque des doses de 100 mg (21,9 %) et de 200 mg (18,8 %) étaient administrées par voie intranasale. Par conséquent, l'éluxadoline peut entraîner une dépendance psychologique (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Comme des cas de somnolence et de sédation ont été observés au cours des études cliniques, il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

### **Appareil digestif**

#### **Constipation**

Des cas de constipation ayant parfois nécessité une hospitalisation ont été signalés après l'administration de VIBERZI, dans certains cas après la prise de 1 ou 2 doses du médicament. Après la commercialisation du produit, des cas graves d'occlusion intestinale ou d'iléus, de fécalome et de colite ischémique, dont des cas d'hémorragie rectale, nécessitant une intervention ont été signalés. Il convient de demander aux patients de cesser la prise de VIBERZI et de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé s'ils ont des symptômes semblant indiquer la présence d'une constipation grave, qui pourrait se manifester par l'apparition brutale de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements et de distension abdominale. Il faut éviter d'administrer VIBERZI avec d'autres médicaments qui peuvent causer une constipation (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### **Pancréatite**

Des cas de pancréatite avec ou sans spasme du sphincter d'Oddi, y compris des cas graves nécessitant une hospitalisation, ont été signalés chez des patients prenant VIBERZI à 75 ou à 100 mg, principalement chez des patients sans vésicule biliaire. Une pancréatite ayant entraîné la mort a également été rapportée chez des patients n'ayant pas de vésicule biliaire. VIBERZI est contre-indiqué chez les patients sans vésicule biliaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La plupart des cas de pancréatite grave qui ont été signalés sont survenus dans la semaine suivant le début du traitement par VIBERZI, et certains patients ont présenté des symptômes après la prise de 1 ou 2 doses.

Chez les patients qui ont une vésicule biliaire, il faut évaluer la consommation d'alcool avant d'instaurer un traitement par VIBERZI. Il faut dire aux patients d'éviter la consommation excessive d'alcool, que ce soit de façon ponctuelle ou chronique, pendant le traitement avec VIBERZI. Les patients doivent être suivis afin de déceler les signes et les symptômes d'une pancréatite. Il faut demander aux patients de cesser immédiatement 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 ou les épaules, avec ou sans nausées et vomissements (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### ***Spasme du sphincter d'Oddi***

Il existe un risque de spasme du sphincter d'Oddi entraînant une pancréatite ou une augmentation du taux d'enzymes hépatiques qui provoque une douleur abdominale aiguë (p. ex. douleur de type biliaire) chez les patients qui prennent VIBERZI, et particulièrement chez les patients sans vésicule biliaire.

Des effets indésirables graves qui se sont manifestés sous la forme d'un spasme du sphincter d'Oddi avec ou sans pancréatite et qui ont nécessité une hospitalisation ont été rapportés après la commercialisation du produit, principalement chez des patients sans vésicule biliaire. La plupart des cas de spasme du sphincter d'Oddi qui ont été signalés sont survenus dans la semaine suivant le début du traitement par VIBERZI, et certains patients ont présenté des symptômes après la prise d'une ou deux doses. VIBERZI est contre-indiqué chez les patients sans vésicule biliaire. Les patients qui sont atteints d'une maladie ou d'une dysfonction du sphincter d'Oddi connue ou soupçonnée ou encore d'une maladie des voies biliaires ou pancréatiques, y compris ceux ayant des antécédents de pancréatite, ne doivent pas recevoir VIBERZI (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il faut indiquer aux patients de cesser immédiatement 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 par 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### ***Sujets atteints d'insuffisance hépatique***

Comparativement aux sujets dont la fonction hépatique est normale, l'exposition générale à l'éluxadoline et sa demi-vie ( $t_{1/2}$ ) d'élimination terminale sont nettement augmentées (de 4,4 heures jusqu'à 22 heures) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (classe A, B ou C de Child-Pugh) après l'administration de VIBERZI par voie orale. Le risque d'effets indésirables peut être accru de façon marquée (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). Par conséquent, VIBERZI est contre-indiqué chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Réactions d'hypersensibilité**

Après la commercialisation du produit, des réactions d'hypersensibilité graves (dont des cas d'anaphylaxie) ont été signalées après l'administration de VIBERZI. Certaines de ces réactions sont survenues après l'administration de la première ou de la deuxième dose de VIBERZI (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut demander aux patients d'arrêter immédiatement la prise de VIBERZI et d'obtenir des soins médicaux s'ils présentent des symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).



## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'éluxadoline n'ayant pas été étudiée chez les femmes enceintes, il ne faut donc pas administrer VIBERZI pendant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif direct ou indirect sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

L'éluxadoline n'ayant pas été étudiée chez les femmes qui allaitent, il ne faut donc pas administrer VIBERZI chez cette population. On ignore si VIBERZI est excrété dans le lait maternel humain. Il faut faire preuve de prudence, car de nombreux médicaments peuvent passer dans le lait humain. Dans les études chez l'animal, l'éluxadoline était excrétée dans le lait maternel des rates après l'administration orale du médicament (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### 7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 1 795 patients atteints de syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) qui ont participé aux études cliniques sur VIBERZI et reçu le médicament à raison de 75 mg ou de 100 mg 2 fois par jour, 139 (7,7 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 15 (0,8 %), d'au moins 75 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le type des effets indésirables survenus chez les patients âgés et les patients plus jeunes. Toutefois, un pourcentage plus élevé de patients âgés que de patients plus jeunes ont présenté des effets indésirables (66 % vs 59 %), des effets indésirables graves (9 % vs 4 %), ainsi que des effets indésirables gastro-intestinaux (39 % vs 28 %). Par conséquent, la posologie de VIBERZI doit être de 75 mg, 2 fois par jour, chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre d'études cliniques comparatives avec placebo menées chez des adultes atteints de SCI-D, 1 032 patients ont été exposés à 100 mg 2 fois par jour (505 pendant 6 mois et 243 pendant 1 an) et 807 patients ont été exposés à 75 mg 2 fois par jour (496 pendant 6 mois et 245 pendant 1 an). Dans les études de phase III, le pourcentage de patients traités par VIBERZI à 100 mg qui ont rapporté des effets indésirables légers, modérés et graves était de 24, de 25 et de 10 %, respectivement.

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

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 4,2 % des patients traités par VIBERZI à 75 mg, 4,0 % des patients traités par VIBERZI à 100 mg et 2,6 % des patients ayant reçu 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 traités par VIBERZI, les raisons les plus fréquentes d'abandon du traitement pour cause d'effet indésirable étaient la constipation (1 % pour la dose de 75 mg et 2 % pour la dose de 100 mg) et les douleurs abdominales (1 % pour chacune des doses de 75 mg et de 100 mg). En comparaison, moins de 1 % des patients du groupe placebo ont abandonné le traitement en raison de la constipation ou de douleurs abdominales.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les données ci-dessous décrivent les effets indésirables survenus lors des 3 études cliniques à double insu et comparatives avec placebo menées chez plus de 1 700 adultes atteints de SCI-D qui ont reçu VIBERZI à 75 mg ou à 100 mg, 2 fois par jour pendant au plus 52 semaines dans le cadre d'une étude de phase III, pendant au plus 26 semaines dans une autre étude de phase III et pendant au plus 12 semaines dans une étude de phase II (voir le [Tableau 2](#)).

**Tableau 2 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients traités par VIBERZI et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans le cadre d'études regroupées comparatives avec placebo et menées chez des 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 (%)
<b>Nombre de sujets chez qui au moins un effet indésirable a été signalé</b>	486 (60,2)	575 (55,7)	533 (54,7)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
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**	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)

	<b>VIBERZI 75 mg 2 f.p.j. n = 807 (%)</b>	<b>VIBERZI 100 mg 2 f.p.j. n = 1 032 (%)</b>	<b>Placebo 2 f.p.j. n = 975 (%)</b>
<b>Infections et infestations</b>			
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 des voies urinaires	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)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
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)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Arthralgie	12 (1,5)	14 (1,4)	13 (1,3)
<b>Épreuves de laboratoire</b>			
Hausse de l'alanine transaminase (ALT)	17 (2,1)	26 (2,5)	14 (1,4)
Hausse de l'aspartate transaminase (AST)	13 (1,6)	15 (1,5)	9 (0,9)
<b>Troubles généraux</b>			
Fatigue	21 (2,6)	20 (1,9)	23 (2,4)
<b>Lésions, intoxications et complications d'une intervention</b>			
Contusion	11 (1,4)	9 (0,9)	8 (0,8)
Chute	13 (1,6)	9 (0,9)	4 (0,4)
Entorse articulaire	7 (0,9)	11 (1,1)	6 (0,6)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Douleur pharyngolaryngée	12 (1,5)	11 (1,1)	10 (1,0)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Éruption cutanée***	22 (2,7)	28 (2,7)	15 (1,5)
<b>Affections psychiatriques</b>			

	<b>VIBERZI 75 mg 2 f.p.j. n = 807 (%)</b>	<b>VIBERZI 100 mg 2 f.p.j. n = 1 032 (%)</b>	<b>Placebo 2 f.p.j. n = 975 (%)</b>
Anxiété	10 (1,2)	20 (1,9)	17 (1,7)
Dépression	9 (1,1)	12 (1,2)	11 (1,1)
<b>Affections vasculaires</b>			
Hypertension	20 (2,5)	14 (1,4)	16 (1,6)
Légende : f.p.j. = fois par jour			
* Le terme « douleurs abdominales » englobe les termes suivants : douleur abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.			
** Le terme « reflux gastro-œsophagien » englobe les termes suivants : reflux gastro-œsophagien, dyspepsie et gastrite. La fréquence des effets indésirables de type gastrite était de 0,1, de 1,0 et de 0,1 % pour les doses de 75 et de 100 mg du médicament et le placebo, respectivement.			
*** Le terme « éruption cutanée » englobe les termes suivants : dermatite, dermatite allergique, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, urticaire et urticaire idiopathique.			

La constipation était l'effet indésirable le plus souvent signalé chez les patients traités par VIBERZI. La majorité des cas de constipation ont été observés pendant les 3 premiers mois du traitement, dont près de 50 % des cas se sont déclarés pendant les 2 premières semaines de traitement. Les taux de constipation grave étaient inférieurs à 1 % chez les patients ayant reçu VIBERZI à 75 mg et à 100 mg. Au total, 1,5 % des patients traités par VIBERZI à 100 mg 2 f.p.j., 1,1 % des patients ayant reçu le médicament à 75 mg 2 f.p.j. et 0,3 % de ceux ayant reçu 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 ayant reçu VIBERZI à 75 mg 2 f.p.j., chez 0,8 % (8/1 032) des patients ayant reçu VIBERZI à 100 mg 2 f.p.j. et chez 0 % des patients ayant reçu le placebo.

- Des 807 patients ayant reçu la dose de 75 mg, 1 patient (0,1 %) a présenté un spasme du sphincter d'Oddi accompagné de douleurs abdominales et d'un taux de lipase inférieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), et 1 patient (0,1 %) a présenté un spasme du sphincter d'Oddi se manifestant par une augmentation du taux d'enzymes hépatiques et des douleurs abdominales.
- Des 1 032 patients ayant reçu la dose de 100 mg, 1 patient (0,1 %) a présenté un spasme du sphincter d'Oddi se manifestant sous forme de pancréatite, et 7 patients (0,7 %) ont présenté un spasme du sphincter d'Oddi se manifestant par une augmentation du taux d'enzymes hépatiques et des douleurs abdominales.

Parmi les patients qui ont présenté un spasme du sphincter 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, celle-ci 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 de 1 mois après le début du traitement. Tous les effets indésirables sont disparus après l'arrêt du traitement par 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 %) ayant reçu VIBERZI à 75 mg 2 f.p.j. et chez 3 des 1 032 patients (0,3 %) ayant reçu VIBERZI à 100 mg 2 f.p.j., comparativement à 0 % des patients du groupe placebo. De ces 5 cas, 3 ont été associés à une consommation excessive d'alcool et 1 cas a été associé à de la boue biliaire; dans un cas, le patient avait abandonné le traitement par VIBERZI 2 semaines avant l'apparition des symptômes. Tous les effets pancréatiques sont disparus une fois les taux de lipase normalisés, après l'arrêt du traitement par VIBERZI; dans 80 % (4/5) des cas, les effets sont disparus moins de 1 semaine après l'arrêt du traitement.

#### *Potentiel d'abus*

Dans les 2 études sur le potentiel d'abus chez l'être humain, l'euphorie était de 3 à 5 fois plus fréquente avec l'éluxadoline qu'avec le placebo chez des utilisateurs d'opiacés à des fins récréatives sans dépendance à ces agents traités au moyen de doses orales uniques de 100 à 1 000 mg, et qu'elle était plus fréquente qu'avec le placebo (0 %) lorsque des doses de 100 mg (21,9 %) et de 200 mg (18,8 %) étaient administrées par voie intranasale. Par conséquent, l'éluxadoline peut entraîner une dépendance psychologique (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). Parmi les effets indésirables signalés dans les études cliniques portant sur le SCI-D, l'euphorie a été rapportée chez 2 patients sur les 1 032 traités par VIBERZI à 100 mg, et la sensation d'ébriété a été rapportée chez 1 patient sur les 1 032 traités par VIBERZI à 100 mg, ainsi que chez 1 patient sur les 807 traités par VIBERZI à 75 mg.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

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

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

Troubles du système nerveux : sédation

Troubles psychiatriques : humeur euphorique

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

### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

#### **Données d'études cliniques**

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 comparative avec placebo et avec un traitement actif, menée chez des adultes en bonne 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.

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de VIBERZI. Comme ces effets ont été déclarés de façon volontaire au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ni d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

*Troubles gastro-intestinaux* : fécalome, iléus, occlusion intestinale, colite ischémique, hémorragie rectale.

*Hypersensibilité* : anaphylaxie, œdème de Quincke (angio-œdème, p. ex. enflure du visage et de la gorge), dyspnée, constriction du pharynx et douleur ou oppression thoraciques.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de VIBERZI et de cyclosporine a entraîné une augmentation significative de l'exposition générale à l'éluxadoline. Cette interaction semble être du moins en partie causée par l'inhibition de l'OATP1B1.

L'administration concomitante de VIBERZI et de rosuvastatine a entraîné une légère augmentation de l'exposition à la rosuvastatine et à son métabolite. Cette interaction semble être du moins en partie causée par l'inhibition de l'OATP1B1 (voir la monographie de la rosuvastatine).

L'administration concomitante de VIBERZI et de probénécide a entraîné une légère augmentation de l'exposition générale à l'éluxadoline.

Les répercussions possibles de l'interaction de l'éluxadoline avec d'autres médicaments touchant les isoenzymes du cytochrome CYP sont inconnues en raison du manque d'information à ce sujet. Il faut user de prudence quand des inhibiteurs puissants du CYP sont administrés en concomitance ([Tableau 3](#)).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions médicament-comportement n'ont pas été étudiées.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le [Tableau 3](#) le sont sur la base des études menées sur les interactions médicamenteuses ou d'interactions potentielles selon l'importance et la gravité de l'interaction.

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Classe médicamenteuse Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs de l'OATP1B1</p> <p>Exemples de composés : cyclosporine, gemfibrozil, atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, rifampine, eltrombopag</p>	EC / T	La cyclosporine a significativement augmenté l'exposition générale à l'éluxadoline.	VIBERZI ne doit pas être utilisé chez les patients traités par des inhibiteurs puissants de l'OATP1B1 (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> )
Substrats de l'OATP1B1 rosuvastatine	EC / T	Augmentation de l'exposition à la rosuvastatine.	Le risque de myopathie ou de rhabdomyolyse causée par la rosuvastatine pourrait être accru. Surveiller l'apparition de réactions de ce type chez les patients et utiliser la plus faible dose efficace de rosuvastatine (voir la monographie de la rosuvastatine).
probénécide	EC	Légère augmentation de l'exposition générale à l'éluxadoline.	
Médicaments causant de la constipation alosétron*, anticholinergiques, opiacés	T	Risque accru de constipation et d'effets indésirables connexes.	Éviter l'utilisation avec d'autres médicaments qui pourraient causer de la constipation. Le lopéramide pourrait être utilisé occasionnellement pour la prise en charge de courte durée de la diarrhée grave, mais il faut en éviter l'utilisation chronique. Interrompre immédiatement le traitement par le lopéramide si de la constipation survient.

<p>Inhibiteurs puissants du CYP</p> <p>Exemples de composés :  ciprofloxacine (CYP1A2),  gemfibrozil (CYP2C8),  fluconazole (CYP2C19),  clarithromycine (CYP3A4),  paroxétine et bupropion (CYP2D6)</p>	<p>T</p>	<p>Possibilité d'augmentation de l'exposition à l'éluxadoline.</p>	<p>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 <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a>).</p>
---	----------	--	--

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique; \* Non homologué au Canada

### 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 isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 par l'éluxadoline. L'éluxadoline n'était pas un inhibiteur pour les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6, mais inhibait légèrement l'activité des isoenzymes CYP2E1 et CYP3A4 dans un système in vitro.

Dans le cadre d'études in vitro, l'éluxadoline n'était pas un substrat ni un inhibiteur des transporteurs suivants : transporteur d'anions organiques (*organic anion transporter* ou OAT) 1, transporteurs de cations organiques (*organic cation transporter* ou OCT) 1 et 2, polypeptide transporteur d'anions organiques (*organic anion transporting polypeptides* ou OATP) 1B3, glycoprotéine P (P-gp) et protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein* ou BCRP). Certains indices donnent à penser que l'éluxadoline serait un substrat des transporteurs suivants : OAT3, OATP1B1, pompe d'exportation des sels biliaires (*bile salt export pump* ou BSEP) et protéines associées à la multirésistance aux médicaments (*multidrug resistance-associated protein* ou MRP) 2 ayant une faible affinité pour ceux-ci et un inhibiteur d'OATP1B1 dans les conditions étudiées in vitro.

### Études in vivo sur les interactions médicamenteuses

Les interactions de l'éluxadoline avec d'autres médicaments métabolisés par les isoenzymes du CYP n'ont pas été étudiées dans le cadre d'études cliniques.

Les interactions avec les médicaments suivants ont été étudiées chez des sujets en bonne santé :

#### *Cyclosporine*

L'administration concomitante d'une dose unique d'éluxadoline de 100 mg et d'une dose unique de cyclosporine de 600 mg a été associée à une aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et à une concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'éluxadoline 4,4 et 6,2 fois plus grandes, respectivement, comparativement à l'administration de l'éluxadoline seule. En sa qualité d'inhibiteur des multitransporteurs, la cyclosporine inhibe l'OATP1B1 qui s'est avéré être un transporteur de l'éluxadoline dans les hépatocytes humains in vitro. Par conséquent, cette interaction pourrait être attribuable du moins en partie à l'inhibition de l'OATP1B1.



### *Probénécide*

L'administration concomitante d'une dose unique d'éluxadoline de 100 mg et d'une dose unique de probénécide de 500 mg s'est traduite par une augmentation de 35 % et de 31 % de l'ASC et de la  $C_{\max}$  de l'éluxadoline, respectivement, comparativement à l'administration de l'éluxadoline seule.

### *Rosuvastatine*

L'administration concomitante d'une dose orale unique de rosuvastatine de 20 mg le jour 1 et d'une dose orale de VIBERZI de 100 mg 2 fois par jour du jour 1 au jour 3 a donné lieu à une augmentation de l'ASC (40 %) et de la  $C_{\max}$  (18 %) de la rosuvastatine, comparativement à l'administration de la rosuvastatine seule. Des résultats similaires ont été observés avec le principal métabolite actif de la rosuvastatine, N-desméthyl. Comme il a été démontré que l'OATP1B1 est un transporteur de la rosuvastatine et de l'éluxadoline dans les hépatocytes humains in vitro, cette interaction pourrait être attribuable du moins en partie à l'inhibition de l'OATP1B1 par l'éluxadoline.

### *Midazolam*

L'administration concomitante de plusieurs doses d'éluxadoline de 100 mg 2 fois par jour et d'une dose unique de midazolam de 4 mg n'a donné lieu à aucune modification de la  $C_{\max}$  et à seulement une légère diminution de l'ASC (~10 %) du midazolam chez l'humain, ce qui donne à penser que l'éluxadoline n'exercera aucun effet sur l'exposition des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 administrés concurremment.

### *Contraceptifs oraux*

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

## **9.5 Interactions médicament-aliment**

L'absorption de l'éluxadoline est rapide chez les personnes à jeun, le temps médian avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale observée ( $T_{\max}$ ) étant de 2 heures. Les résultats d'une étude sur l'effet de la nourriture 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 significativement l'exposition à l'éluxadoline : tant la  $C_{\max}$  (50 %) que l'ASC (60 %). Dans les études de phase III sur l'innocuité et l'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 d'action local prévu. D'après les résultats obtenus, VIBERZI doit être pris avec de la nourriture pour atteindre les concentrations thérapeutiques d'éluxadoline dans le tractus gastro-intestinal.

## **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

## **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'éluxadoline est à la fois agoniste des récepteurs opioïdes mu (RO $\mu$ ) et antagoniste des récepteurs opioïdes delta (RO $\delta$ ) et est dotée d'une affinité de liaison (Ki) aux RO $\mu$  et aux RO $\delta$  humains 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, la valeur Ki 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.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### *Abus de médicaments et dépendance/tolérance*

Deux études croisées portant sur le potentiel d'abus chez l'être humain ont été menées chez des utilisateurs d'opiacés à des fins récréatives âgés de 23 à 55 ans, en bonne santé et sans dépendance à ces agents.

Dans une étude, des doses orales uniques d'éluxadoline à 100, à 300 et à 1 000 mg, du chlorhydrate d'oxycodone à 30 et à 60 mg (témoins positifs) et un placebo ont été administrés à 33 sujets qui ont pris part à l'étude jusqu'à sa fin. Même si l'éluxadoline n'était pas significativement différente du placebo quant à l'*appréciation globale du médicament*, avec la dose de 1 000 mg les scores étaient significativement plus élevés sur le plan statistique qu'avec le placebo sur l'échelle visuelle analogique de l'*envie de reprendre le médicament* au jalon temporel de 24 heures. De plus, aux doses d'éluxadoline de 300 et de 1 000 mg, les scores de *valeur subjective du médicament* étaient significativement plus élevés qu'avec le placebo aux jalons temporels de 12 et de 24 heures, mais ils sont demeurés significativement plus faibles qu'avec le chlorhydrate d'oxycodone. Aux doses d'éluxadoline de 100, de 300 et de 1 000 mg, les effets indésirables les plus fréquents comprenaient 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 globale du médicament* et d'*envie de reprendre le médicament* étaient significativement plus faibles qu'avec l'oxycodone. Aux paramètres d'évaluation tels que l'échelle visuelle analogique des *effets agréables du médicament* et l'inventaire ARCI (*Addiction Research Centre Inventory*), l'éluxadoline à 100 et à 200 mg était associée à des scores significativement plus élevés que le placebo. Les deux doses d'éluxadoline ont presque doublé la diminution du *diamètre des pupilles* par rapport au placebo, mais la diminution était bien moindre qu'à la suite de l'administration de chlorhydrate d'oxycodone (diminution 4 fois plus importante qu'avec le placebo).

Dans les 2 études, l'administration orale et intranasale d'éluxadoline à 300 et à 1 000 mg a produit une augmentation faible, mais significative des deux paramètres d'évaluation subjective des effets positifs du médicament (*appréciation du médicament* et *euphorie*) et des deux paramètres d'évaluation subjective des effets négatifs du médicament (*aversion du médicament* et *dysphorie*).

Chez les rats, l'administration intraveineuse d'une dose 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 VIBERZI peuvent être facilement écrasés, et le potentiel d'abus de l'éluxadoline par l'injection intraveineuse de comprimés écrasés chez l'être humain ne peut pas être écarté.

Dans une étude clinique de 52 semaines, aucun signe de dépendance physique ou de sevrage significatif n'a été noté avec VIBERZI. Cependant, dans les 2 études sur le potentiel d'abus sur l'être humain, l'euphorie était de 3 à 5 fois plus fréquente qu'avec le placebo chez des utilisateurs d'opiacés à des fins récréatives sans dépendance à ces agents, traités au moyen de doses orales uniques de 100 à 1 000 mg, et qu'elle était plus fréquente qu'avec le placebo (0 %) lorsque des doses de 100 mg (21,9 %) et de 200 mg (18,8 %) étaient administrées par voie intranasale. Par conséquent, l'éluxadoline peut entraîner 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.

#### **Pharmacodynamie chez l'animal**

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

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

Après son administration par voie orale, l'éluxadoline n'a exercé aucun effet significatif sur le système nerveux central (SNC) des rats ( $\leq 500$  mg/kg), des souris ( $\leq 1 000$  mg/kg) ou des primates non humains ( $\leq 200$  mg/kg).

### **10.3 Pharmacocinétique**

**Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'éluxadoline chez des sujets en bonne santé**

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b>
<b>Dose unique moyenne</b>	3 ng/mL	1,5 – 2 h	3,7 – 6 h	24 ng.h/mL

Abréviations : ASC = aire sous la courbe; C<sub>max</sub> = concentration maximale; t<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination; T<sub>max</sub> = temps pour atteindre la C<sub>max</sub>.

#### **Absorption**

Après son administration par voie orale, l'éluxadoline est rapidement absorbée dans la circulation générale (T<sub>max</sub> de 1,5 à 2 heures [plage de 1 à 8 heures]), et les concentrations plasmatiques d'éluxadoline sont faibles (C<sub>max</sub> d'environ 3 ng/mL et ASC d'environ 24 ng.h/mL). Un repas riche en matières grasses entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'éluxadoline (diminution de 50 % de la C<sub>max</sub> et diminution de 60 % de l'ASC). L'administration de doses orales multiples (2 fois par jour) chez des sujets en bonne santé n'a pas provoqué l'accumulation du médicament. La

biodisponibilité absolue de l'éluxadoline n'a pas été établie.

### Distribution

Chez l'être humain, l'éluxadoline se liait modérément aux protéines plasmatiques (81 %).

### Métabolisme

L'éluxadoline existe principalement sous forme de (S,S)-diastéréo-isomère (> 99 %) et elle subit peu ou pas de conversion chirale in vivo. Le métabolisme de l'éluxadoline n'a pas été clairement établi chez l'être humain. Des données montrent la formation d'un métabolite acylglucuronide (M11) de l'éluxadoline dans des hépatocytes humains in vitro et dans le corps humain. L'éluxadoline n'était pas fortement métabolisée dans les hépatocytes des chiens (11 %), mais elle était modérément et fortement métabolisée dans les hépatocytes des macaques de Buffon (31 %) et des rats (76 %) par glucuronidation directe de la fraction acide méthoxybenzoïque, qui entraînait la formation d'un métabolite acylglucuronide (M11). Cependant, le médicament se retrouve dans le plasma, l'urine et les fèces des rats et des singes principalement sous forme inchangée ( $\geq 94$  %).

### Élimination

L'excrétion biliaire pourrait être la voie d'élimination 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 aux patients dont la fonction hépatique est normale. Le rôle des reins dans son élimination est minime. La demi-vie d'élimination terminale moyenne ( $t_{1/2}$ ) de l'éluxadoline dans le plasma était de 3,7 à 6 heures. Après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg d'éluxadoline (marquée au carbone 14 [ $^{14}\text{C}$ ]) à des hommes en bonne santé, 82,2 % de la substance radioactive totale a été récupérée dans les fèces après 336 heures, et moins de 1 %, dans l'urine après 192 heures. L'éluxadoline est principalement éliminée dans les fèces.

### Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : 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.
- **Personnes âgées** : Aucune étude clinique spécialement conçue pour évaluer les effets de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de VIBERZI n'a été effectuée (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). Il faut utiliser une posologie quotidienne de 75 mg 2 f.p.j. (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement 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 significative de l'exposition générale à l'éluxadoline (la  $C_{\text{max}}$  et l' $\text{ASC}_{0-t}$  ont augmenté en moyenne de 6 fois, 4 fois et 16 fois selon que l'insuffisance hépatique était de classe A, B ou C de Child-Pugh, respectivement) et, en particulier, de la demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}$  de 14 à 22 heures chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à 4,4 heures (plage de 3,7 à 6 heures) chez les sujets dont la fonction hépatique est normale) après l'administration d'une seule dose d'éluxadoline à 100 mg par voie orale. On s'attend à une accumulation importante de l'éluxadoline chez les sujets présentant une insuffisance hépatique auxquels est administrée une dose thérapeutique de VIBERZI 2 fois par jour. Les études cliniques donnent à penser que, au chapitre de l'importance de l'exposition générale à l'éluxadoline, l'administration par voie orale d'éluxadoline à 100 mg 2 f.p.j. à des patients présentant une insuffisance hépatique pourrait être équivalente à une posologie orale d'éluxadoline possiblement supérieure à 1 000 mg

d'éluxadoline 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 significativement accru.

- **Insuffisance rénale** : Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique ouverte de petite taille, des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT, non soumis à la dialyse) et des sujets en bonne santé ont reçu une dose unique d'éluxadoline par voie orale. Une hausse significative de l'exposition à l'éluxadoline (la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-t}$  ont été environ 2,2 et 4,2 fois plus élevées) a été observée chez les patients atteints d'IRT, comparativement aux sujets en bonne santé. Toutefois, en raison du rôle négligeable des reins dans l'élimination de l'éluxadoline (moins de 1 %), la portée clinique de cette étude est limitée.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

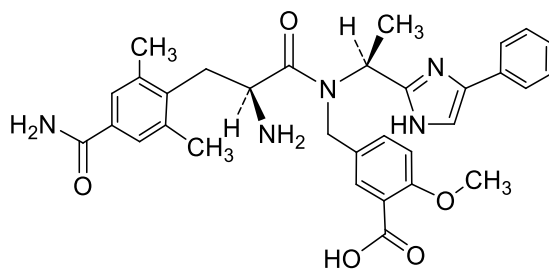
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : 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 et masse moléculaire : C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 569,65

Formule développée :



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

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D)

Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le SCI-D

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Plage)	Sexe
1	Étude multicentrique de 26 semaines, comparative avec placebo et menée à double insu + évaluation de l'innocuité à long terme à double insu de 26 semaines	VIBERZI à 75 mg 2 f.p.j.	429	44,9 (18 – 80) ans	H = 34,6 F = 65,4
		VIBERZI à 100 mg 2 f.p.j.	426		
		Placebo Voie orale 52 semaines	427		
2	Étude multicentrique de 26 semaines, comparative avec placebo et menée à double insu + période de sevrage de 4 semaines à simple insu avec placebo	VIBERZI à 75 mg 2 f.p.j.	381	45,9 (18 – 77) ans	H = 33,0 F = 67,0
		VIBERZI à 100 mg 2 f.p.j.	383		
		Placebo Voie orale 30 semaines	382		

Légende : f.p.j. = fois par jour

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

Les études 1 et 2 comptaient des périodes de traitement identiques d'une durée de 26 semaines, à double insu et comparatives avec 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 de 4 semaines à simple insu avec placebo après la période de traitement de 26 semaines.

Tous les patients répondaient aux critères de Rome III pour le SCI-D (selles molles ou liquides [ $\geq 25\%$ ] et selles dures ou grumeleuses [ $< 25\%$ ]) et devaient présenter une moyenne des scores des pires douleurs abdominales au cours des 24 dernières heures  $> 3,0$ , sur une échelle de 0 à 10, la semaine précédant la répartition aléatoire ET un score quotidien moyen de consistance des selles  $\geq 5,5$ , et un score  $\geq 5$  sur l'échelle *Bristol Stool Scale* (BSS) allant de 1 à 7 pendant au moins 5 jours, la semaine

précédant la répartition aléatoire.

Les critères d'exclusion comprenaient des antécédents de pancréatite, une consommation excessive d'alcool, une cholécystite dans les 6 derniers mois, une dysfonction du sphincter d'Oddi, une maladie inflammatoire de l'intestin, une occlusion intestinale, une infection gastro-intestinale ou une diverticulite dans les 3 derniers mois, un taux de lipase plus de 2 fois la LSN, des taux d'ALT ou d'AST plus de 3 fois la LSN ou des taux de bilirubine totale > 3 mg/dL (> 51,3 mmol/L). Les patients présentant des antécédents de cholécystectomie et ayant 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 étaient autorisés 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 douleurs abdominales, mais aucun narcotique ni agent opioïde.

Au total, 806 patients ont été traités par VIBERZI à 100 mg 2 f.p.j., 808 patients ont été traités par VIBERZI à 75 mg 2 f.p.j. et 809 patients ont reçu 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 ou plus. Les caractéristiques démographiques des patients n'étaient pas significativement différentes entre les groupes de traitement.

## Résultats des études

### *Paramètre d'évaluation principal*

Un paramètre de réponse composite global a été défini comme une amélioration simultanée de  $\geq 30$  % du score quotidien des pires douleurs abdominales comparativement à la moyenne hebdomadaire initiale ET une diminution du score à l'échelle BSS jusqu'à une valeur < 5 pendant au moins 50 % des journées d'une période de 12 semaines. Le paramètre de réponse composite a également été évalué sur une période de 26 semaines. Une journée où le score quotidien des pires douleurs abdominales s'est amélioré en l'absence de selles était également considérée comme une journée où le sujet avait répondu au traitement.

Le [Tableau 6](#) indique quels pourcentages de patients ont atteint le paramètre de réponse composite sur une période de 12 semaines et une période de 26 semaines.

Dans les 2 études, le pourcentage de patients ayant présenté une réponse composite était significativement supérieur sur le plan statistique chez les patients traités par VIBERZI, comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo, pour les 2 doses. Aucune différence significative n'a été observée entre les hommes et les femmes quant au pourcentage de patients ayant répondu au traitement.



**Tableau 6 – Résultats de l'étude 1 et de l'étude 2 menées chez des patients atteints de SCI-D (population en intention de traiter)**

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

<sup>1</sup> Réponse composite = amélioration simultanée  $\geq 30\%$  du score des pires douleurs abdominales et du score à l'échelle BSS jusqu'à une valeur  $< 5$  le même jour pendant  $\geq 50\%$  des journées de la période.

<sup>2</sup>  $p < 0,01$

<sup>3</sup>  $p < 0,001$

<sup>4</sup>  $p < 0,05$

Les composantes individuelles du paramètre d'évaluation principal de la réponse au traitement, soit la consistance des selles (score à l'échelle BSS  $< 5$  pendant au moins 50 % des journées) et les douleurs abdominales quotidiennes (amélioration  $\geq 30\%$  des douleurs abdominales quotidiennes par rapport au début de l'étude, pendant au moins 50 % des journées), ont été évaluées séparément. Ces évaluations ont montré que, sur le plan statistique, les patients traités par VIBERZI ayant obtenu une réponse pour la consistance des selles étaient significativement plus nombreux que les patients du groupe placebo; les bienfaits du traitement quant à la composante individuelle des douleurs n'étaient toutefois pas statistiquement significatifs.

La proportion de patients qui ont répondu à VIBERZI sur la base du paramètre d'évaluation composite lors de chaque intervalle de 4 semaines était numériquement plus élevée qu'avec le placebo pour les 2 doses, dès le mois 1 et jusqu'au mois 6, ce qui montre que l'efficacité s'est maintenue tout au long du traitement.

Pendant la période de sevrage de 4 semaines à simple insu de l'étude 2 déterminante de 26 semaines, aucun signe d'aggravation significative ou de rebond abrupt de l'aggravation de la diarrhée ou des douleurs abdominales n'a été observé par rapport au début de l'étude.

Différents paramètres d'évaluation secondaires portant sur les divers symptômes du SCI-D ont été évalués et ceux-ci tendaient à correspondre aux résultats du paramètre principal d'évaluation de l'efficacité.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Des données non cliniques provenant d'études classiques sur l'innocuité pharmacologique, la toxicité de doses multiples, la génotoxicité, le potentiel cancérigène et les effets toxiques sur la reproduction et le développement ne révèlent aucun risque particulier pour l'être humain. Dans une étude toxicologique de 26 semaines chez des rongeurs portant sur la toxicité générale, la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les femelles et les mâles était de 2 000 mg/kg/jour, soit la dose la plus élevée ayant été évaluée (procurant une marge d'innocuité d'environ 11 fois d'après l'exposition générale, comparativement à l'ASC de 24 ng.h/mL obtenue chez l'être humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg). Dans une étude toxicologique de 39 semaines chez le singe, la DSENO relative à la toxicité générale chez les femelles et les mâles était de 200 mg/kg/jour, soit la dose la plus élevée ayant été évaluée (se traduisant par une marge d'innocuité d'environ 13 fois selon l'exposition générale).

**Cancérogénicité :** Des études d'une durée de 2 ans sur la cancérogénicité de l'éluxadoline administrée 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'être 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'être humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg). L'administration orale d'éluxadoline pendant 104 semaines n'a pas entraîné l'apparition de tumeurs chez les souris et les rats.

**Génotoxicité :** Les résultats de l'éluxadoline 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<sup>+/+</sup>) et au test in vivo du micronoyau de la moelle osseuse chez le rat ont été négatifs.

**Toxicologie pour 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 capacité reproductrice, les paramètres de la grossesse, le développement du fœtus ou la croissance et le développement des rejetons.

L'administration de doses d'éluxadoline, à la fois sous forme orale (1 000 mg/kg/jour) et sous-cutanée (5 mg/kg/jour), à des rats et des lapins pendant la période d'organogenèse (expositions environ 51 et 115 fois, respectivement, l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'être 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 et postnatal réalisée chez le rat n'a révélé 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 l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'être 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 de rates en lactation qui ont reçu des doses orales de 100, 300 et 1 000 mg/kg/jour (expositions environ 1,8, 3 et 10 fois, respectivement, l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'être 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 en lactation de chaque groupe. Les concentrations moyennes d'éluxadoline dans le lait des rates étaient de 2,78, de 5,49 et de 44,02 ng/mL aux doses de 100, de 300 et de 1 000 mg/kg/jour, respectivement, au jour 12 de l'allaitement.

**Toxicité chez les jeunes animaux :** L'éluxadoline a été administrée par voie orale à de jeunes rats à des doses de 500, de 750 et de 1 500 mg/kg/jour (environ 16, 54 et 30 fois, respectivement, l'ASC de 24 ng.h/mL chez l'être humain 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'être humain après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **VIBERZI**®

#### comprimés d'éluxadoline

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **VIBERZI** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **VIBERZI** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Une pancréatite (inflammation du pancréas) peut se produire au cours du traitement par **VIBERZI**. Cessez de prendre **VIBERZI** et obtenez des soins médicaux immédiatement si vous ressentez de nouvelles douleurs au ventre, ou si vous avez déjà des douleurs au ventre et que celles-ci s'aggravent, que ces symptômes soient accompagnés ou non de nausées ou de vomissements. La douleur peut donner l'impression qu'elle se déplace vers le dos ou l'épaule. Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur la pancréatite et d'autres effets secondaires graves.
- Ne prenez pas **VIBERZI** si vous n'avez pas de vésicule biliaire.

#### Pourquoi utilise-t-on **VIBERZI**?

- **VIBERZI** est utilisé pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée chez les adultes.

#### Comment **VIBERZI** agit-il?

Le syndrome du côlon irritable avec diarrhée est un trouble intestinal qui cause une gêne abdominale, des ballonnements et des douleurs abdominales associés à une diarrhée.

**VIBERZI** agit au niveau des récepteurs situés dans les intestins et peut réduire la diarrhée et atténuer la douleur.

**VIBERZI** ne permet pas de guérir le syndrome du côlon irritable avec diarrhée. Si vous cessez de prendre **VIBERZI**, vos symptômes pourraient réapparaître en une semaine.

#### Quels sont les ingrédients de **VIBERZI**?

Ingrédient médicamenteux : éluxadoline

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

**VIBERZI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 75 mg ou 100 mg

**N'utilisez pas VIBERZI dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique à l'éluxadoline ou à l'un des ingrédients non médicinaux de VIBERZI (voir **Quels sont les ingrédients de VIBERZI?**);
- vous avez déjà eu un blocage du canal biliaire (tube dans lequel circule la bile du foie et de la vésicule biliaire vers l'intestin);
- vous avez déjà eu un problème touchant le sphincter d'Oddi (le muscle qui contrôle la circulation de la bile et du liquide pancréatique vers l'intestin);
- vous n'avez pas de vésicule biliaire;
- vous avez déjà eu un problème de consommation excessive d'alcool ou de dépendance à l'alcool, ou vous buvez plus de 3 boissons alcoolisées par jour;
- vous avez déjà eu une pancréatite (inflammation du pancréas) ou une obstruction du pancréas;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez déjà souffert de constipation chronique (de longue durée) ou grave;
- vous avez déjà présenté une occlusion intestinale (obstruction de l'intestin);
- vous prenez des médicaments qui pourraient faire augmenter la concentration de VIBERZI dans le sang (p. ex. des inhibiteurs du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1 comme la cyclosporine).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir VIBERZI, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

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

**Autres mises en garde**

- **Constipation** : Cessez de prendre VIBERZI et parlez à votre professionnel de la santé si une constipation grave se manifeste. Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur la constipation et d'autres effets secondaires graves.
- **Abus de médicaments et dépendance** : VIBERZI est un opiacé. Il peut entraîner une dépendance psychologique ou un abus. Utilisez VIBERZI uniquement selon les directives de votre professionnel de la santé.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : VIBERZI peut causer de la somnolence, des

étourdissements ou de la fatigue. Après avoir pris VIBERZI, attendez de voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Ne prenez pas VIBERZI avec les médicaments suivants :**

- la cyclosporine (immunosuppresseur utilisé pour réduire l'inflammation);
- le gemfibrozil (agent utilisé pour diminuer les taux de lipides);
- l'atazanavir, le lopinavir, le ritonavir ou le saquinavir (antirétroviraux utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]);
- la rifampine (antibiotique utilisé pour traiter des infections);
- l'eltrombopag (médicament utilisé pour traiter les problèmes de sang).

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VIBERZI :**

- le probénécide (agent utilisé pour traiter la goutte);
- la ciprofloxacine et la clarithromycine (antibiotiques utilisés pour traiter des infections);
- le fluconazole (agent utilisé pour traiter les infections fongiques);
- la paroxétine et le bupropion (médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres problèmes de santé mentale).
- VIBERZI pourrait entraîner une augmentation des concentrations de rosuvastatine (statine utilisée pour abaisser les taux de cholestérol élevés) dans le sang. Si vous prenez de la rosuvastatine, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre VIBERZI.
- Il faut éviter de prendre VIBERZI avec des médicaments qui causent de la constipation, y compris : les opiacés (p. ex. fentanyl, oxycodone, hydrocodone, utilisés pour traiter la douleur), les anticholinergiques (p. ex. atropine, utilisée pour traiter des problèmes cardiaques, ou oxybutynine ou toltérodine, utilisées pour traiter la vessie hyperactive) ou l'alosétron\* (\*non offert au Canada). En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé la liste de ces médicaments.
- Pour le traitement d'une diarrhée grave, vous pouvez prendre à l'occasion 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 3 boissons alcoolisées par jour. Limitez votre consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement par VIBERZI.

**Comment VIBERZI s'administre-t-il?**

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

**Dose habituelle**

La dose habituelle chez l'adulte est de 100 mg (1 comprimé) 2 fois par jour avec de la nourriture. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible de 75 mg 2 fois par jour, avec de la nourriture, si vous êtes âgé de 65 ans ou plus ou en fonction de vos antécédents médicaux.

**Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de VIBERZI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose omise

Si vous omettez 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 pour compenser une dose omise.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VIBERZI?

Lorsque vous prenez VIBERZI, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- constipation;
- nausées;
- douleurs abdominales;
- vomissements;
- ballonnements;
- flatulences;
- somnolence;
- étourdissements;
- fatigue.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>INCONNU</b>			
<b>Constipation grave</b> : peut se manifester par des difficultés à aller à la selle, des maux de ventre soudains, des nausées, des vomissements et une distension abdominale (impression d'avoir le ventre ballonné ou gonflé).			✓
<b>Réactions allergiques</b> : gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, essoufflement ou autres problèmes respiratoires, démangeaisons, éruption cutanée ou urticaire.			✓
<b>RARE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Spasme du sphincter d’Oddi :</b> apparition ou aggravation de maux de ventre, avec ou sans nausées ou vomissements. Vous pouvez ressentir de la douleur dans la partie supérieure droite de votre ventre, juste en dessous des côtes. Vous pouvez avoir l’impression que la douleur se déplace vers le dos ou l’épaule.			✓
<b>Pancréatite :</b> apparition ou aggravation de maux de ventre, avec ou sans nausées ou vomissements. Vous pouvez avoir l’impression que la douleur se déplace vers le dos ou l’épaule.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n’est pas mentionné ici ou qui s’aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d’être associés à l’utilisation des produits de santé de l’une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

Gardez VIBERZI à la température ambiante (15 à 30 °C).

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



**Pour en savoir plus sur VIBERZI :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), ou le site Web du fabricant ([www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 25 juin 2024