

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AMITIZA 24 microgrammes en capsules molles.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 24 microgrammes de lubiprostone.
Excipient : sorbitol liquide, partiellement déshydraté, en moins de 10 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsules, molles.
Capsule ovale de couleur ambre, imprimée avec le mot SPI.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La lubiprostone est indiqué pour le traitement de la constipation idiopathique chronique chez les adultes, lorsque la réponse au régime alimentaire et à d'autres mesures non-pharmacologiques (par ex., mesures éducatives, activité physique) est inappropriée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes de plus de 18 ans.

La dose recommandée est une capsule de 24 microgrammes prise deux fois par jour. Un cycle de traitement de la constipation par lubiprostone dure 2 à 4 semaines.

L'efficacité au-delà de 4 semaines n'a pas été démontrée dans les études contrôlées versus placebo (voir rubrique 5.1). Le traitement avec la lubiprostone devrait donc être arrêté en l'absence de réponse à la lubiprostone après au moins deux semaines.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Aucun changement de posologie n'est exigé en fonction de l'âge (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

La sécurité et l'efficacité lubiprostone chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (B ou C dans la classification de Child-Pugh), la posologie initiale doit être réduite à 24 microgrammes (1 capsule une fois par jour, prise après le petit-déjeuner ou le dîner). Si cette dose initiale est tolérée et si une réponse adéquate n'a pas été obtenue après un délai approprié, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à la dose complète (une capsule de 24 microgrammes, deux fois par jour) en surveillant adéquatement la réponse du patient.

Mode d'administration

Les capsules molles de la lubiprostone sont à prendre par voie orale avec des aliments. Les capsules doivent être avalées entières avec une quantité d'eau suffisante.

4.3 Contre-indications

La lubiprostone ne doit pas être administré aux patients chez qui une obstruction mécanique gastro-intestinale est connue ou soupçonnée.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de la lubiprostone au-delà de 4 semaines n'a pas été démontrée (voir rubrique 5.1). Par conséquent, la durée de traitement avec la lubiprostone ne doit pas dépasser quatre semaines. Le traitement doit être arrêté en l'absence de réponse à la lubiprostone après au moins 2 semaines.

Les patients prenant lubiprostone peuvent présenter des nausées (voir rubrique 4.8). Si ceci se produit, la prise concomitante d'aliments (de préférence un repas) avec lubiprostone peut réduire les symptômes de nausée.

La lubiprostone ne doit pas être prescrit aux patients souffrant de diarrhée sévère. Les patients doivent être informés de la survenue possible de diarrhée pendant le traitement. Les patients ont pour instruction d'informer leur médecin en cas de survenue de diarrhée sévère (voir rubrique 4.8).

Une dyspnée ou une gêne/douleur thoracique (habituellement décrite comme une sensation d'oppression au niveau de la poitrine et/ou des difficultés à respirer) a été signalée peu de temps après la prise de la lubiprostone et certains patients ont interrompu le traitement (voir rubrique 4.8). Ces symptômes disparaissent généralement dans les quelques heures suivant l'administration, mais leur récurrence a été fréquemment signalée avec la prise de doses ultérieures. Si ces symptômes apparaissent, le patient doit consulter un médecin avant de reprendre le traitement.

Chez les patients présentant des symptômes suggérant une obstruction gastro-intestinale, le médecin traitant doit procéder à une évaluation approfondie pour confirmer l'absence de telles conditions avant d'instituer ou de continuer le traitement par lubiprostone.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (B ou C dans la classification de Child-Pugh), la posologie initiale doit être réduite à 24 microgrammes (voir rubrique 4.2). Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (C dans la classification de Child-Pugh) peuvent subir une exposition systémique plus élevée au médicament (voir rubrique 4.8). Si cette dose initiale est tolérée et si une réponse adéquate n'a pas été obtenue après un délai approprié, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à la dose complète (une capsule de 24 microgrammes, deux fois par jour) en surveillant adéquatement la réponse du patient.

En raison de l'utilisation de sorbitol comme excipient, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

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

Aucune étude *in vivo* d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. D'après les résultats d'études *in vitro* sur des microsomes humains, les interactions médicamenteuses sont peu probables.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que les isoenzymes du cytochrome P450 ne sont pas impliquées dans le métabolisme de la lubiprostone. D'autres études *in vitro* indiquent que la carbonyl-réductase microsomale pourrait être impliquée dans la transformation biologique généralisée de la lubiprostone en métabolite M3.

En outre, des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains démontrent que la lubiprostone n'a pas d'action inhibitoire sur les isoformes 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 ou 2E1 du cytochrome P450, et des études *in vitro* sur des cultures primaires d'hépatocytes humains montrent qu'il n'y a aucune induction d'isoformes 1A2, 2B6, 2C9 et 3A4 du cytochrome P450 par la lubiprostone.

D'après les informations disponibles, il n'est prévu aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative qui résulterait d'une liaison ou de la médiation d'une protéine plasmatique ou de la médiation du cytochrome P450.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de lubiprostone chez la femme enceinte. Les études chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

La Lubiprostone n'est pas recommandée durant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception

Il convient de recommander aux patientes qui entament, ou envisagent d'entamer une grossesse, de prendre en considération les risques et avantages liés à la continuation d'un traitement par AMITIZA pendant la grossesse.

Fécondité

La lubiprostone n'avait aucun effet sur la fécondité et la fonction reproductive des rats et des rates (voir rubrique 5.3).

L'allaitement

On ne sait pas si la lubiprostone/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Dans des études effectuées chez les animaux, ni la lubiprostone ni ses métabolites actifs n'étaient détectables dans le lait maternel après l'administration orale de lubiprostone. Cependant, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec lubiprostone, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité

La sécurité de lubiprostone a été étudiée chez 301 patients dans 3 études cliniques pivots. Pendant les études cliniques pivots menées sur lubiprostone, un certain nombre d'évènements indésirables liés au médicament ont été signalés. L'évènement indésirable lié au médicament le plus fréquemment signalé par les patients prenant lubiprostone était la nausée, la diarrhée et les maux de tête ayant également été fréquemment signalés. Les évènements indésirables liés au traitement ont conduit à l'interruption précoce de l'étude chez 8 % des patients dans les études cliniques pivots.

b) Tableau résumant les évènements indésirables

Évènements indésirables liés au médicament observés dans les essais cliniques et les données de pharmacovigilance post-commercialisation chez les patients adultes

Les évènements suivants ont été qualifiés d'évènements indésirables liés au médicament et sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. La catégorie relative à la fréquence comprend tous les évènements signalés d'intensité légère, modérée ou sévère.

Les évènements indésirables liés au médicament sont classés par systèmes organiques, et signalés selon leur fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chacun des groupes relatifs à la fréquence, les évènements indésirables liés au médicament sont présentés par ordre de sévérité décroissant.

Les évènements indiqués comme ayant une « fréquence indéterminée » ont été identifiés à partir de la pharmacovigilance post-commercialisation.

Tableau 1 : Évènements indésirables liés au médicament lubiprostone dans les études cliniques et la pharmacovigilance post-commercialisation chez les patients adultes

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Fréquence			
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Fréquence indéterminée (d'après la pharmacovigilance post-commercialisation)
Affections cardiaques		palpitations*		tachycardie (élévation de la fréquence cardiaque)
Affections gastro-intestinales	Nausée*	Diarrhée* Distension abdominale* Flatulences* Gêne abdominale* Douleur abdominale* Dyspepsie*	Vomissements*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème (notamment périphérique)* Inconfort dans la poitrine*	Douleurs thoraciques*	Maladie évoquant l'influenza
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité (« réactions de type allergique »)
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires*	
Affections du système nerveux*		Maux de tête* Sensation vertigineuse*	Syncope*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*		Sensation de constriction du pharynx
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose		Éruption cutanée, urticaire
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur*		

*Indique que l'évènement indésirable a été observé à la fois dans les essais cliniques et la pharmacovigilance post-commercialisation.

c) Description d'évènements indésirables sélectionnés

Nausée

La nausée est l'évènement indésirable lié au médicament le plus fréquemment rapporté, observé dans les études cliniques pivots sur lubiprostone, et 23,6 % des patients ont présenté au moins un évènement de nausée lié au traitement ; cependant, sur ces patients, 93 % n'ont signalé qu'un seul évènement pendant le traitement par lubiprostone. Sur tous les évènements de nausée rapportés,

93,7 % étaient de sévérité légère à modérée, et 4 % des patients ont interrompu le traitement par suite de la nausée. Il a été constaté que l'administration lubiprostone avec des aliments réduisait les symptômes de nausée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Diarrhée

Dans les études cliniques pivots sur lubiprostone, 8,3 % des patients ayant reçu lubiprostone deux fois par jour ont présenté un événement indésirable de diarrhée causé par le médicament ; la majorité des événements de diarrhée (89,7 %) ont été considérés être de sévérité légère à modérée, et seulement 1,3 % des patients ont interrompu le traitement par suite de la diarrhée.

Dyspnée

Dans les études cliniques pivots, des événements indésirables de dyspnée causés par le médicament ont été observés ; ceux-ci furent rapportés chez 1,7 % de la population traitée. Bien qu'aucun de ces événements n'ait été classé dans la catégorie des événements indésirables graves, certains patients ont interrompu l'étude à cause de ces réactions. Des rapports de dyspnée survenant avec l'utilisation de lubiprostone ont été enregistrés par la pharmacovigilance post-commercialisation. La plupart n'ont pas été caractérisés comme événements indésirables graves, mais certains patients ont interrompu le traitement à cause de la dyspnée. Ces événements ont été fréquemment décrits comme une sensation de constriction dans la poitrine et/ou une difficulté à respirer, et sont généralement survenus dans les 30 à 60 minutes suivant la prise de la première dose. Ces symptômes se résolvent généralement dans les quelques heures suivant l'administration de la dose, mais leur récurrence a été fréquemment signalée avec la prise de doses ultérieures (voir rubrique 4.4).

d) Populations particulières

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Un essai clinique a été mené pour comparer le profil pharmacocinétique et le profil de sécurité de lubiprostone chez les sujets affectés d'insuffisance hépatique modérée à sévère (B ou C dans la classification de Child-Pugh) avec celui de sujets sains servant de témoins. Des événements indésirables ont été signalés chez environ la moitié des sujets affectés d'insuffisance hépatique après l'administration de lubiprostone, et aucun chez les sujets sains servant de témoins. Les événements indésirables observés et associés au traitement comprenaient la diarrhée, la sècheresse buccale et les maux de tête, avec une intensité légère pour la plupart. Il y avait une tendance vers l'augmentation du nombre d'événements indésirables rapportés par les sujets affectés d'insuffisance hépatique sévère ainsi que par les sujets à qui une dose plus forte était administrée. Les résultats sur la sécurité de cet essai suggèrent que l'ajustement du schéma posologique améliore la tolérance du médicament chez les patients affectés d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population âgée

Dans les études cliniques, la fréquence de la plupart des événements indésirables individuels du médicament n'était pas particulièrement différente à travers les groupes d'âge ou à travers les groupes de traitement.

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 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance – EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 – B- 1060 Bruxelles – website : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Dans une étude clinique, les sujets à qui des doses de lubiprostone supérieures aux doses thérapeutiques furent administrées (144 microgrammes ; 6 fois la dose individuelle recommandée),

plusieurs évènements indésirables furent signalés avec une incidence supérieure à celle observée avec la dose recommandée. Les sujets ont présenté en particulier des occurrences de nausées, diarrhée, vomissements, sensations vertigineuses, rougeurs/bouffées de chaleur, haut-le-cœur et dyspnée. En cas de surdosage, le patient doit être traité symptomatiquement et par des mesures de soutien instituées, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : classe A06AX Autres laxatifs, code ATC : A06AX03

Mécanisme d'action

La lubiprostone est une prostone, un activateur du canal chlore agissant localement, qui améliore la sécrétion de fluide intestinal riche en chlore sans altérer les concentrations d'électrolytes dans le sérum. La lubiprostone agit en activant spécifiquement le CIC-2 qui est un constituant normal de la membrane apicale de l'intestin humain, d'une manière indépendante de la protéine kinase-A. En augmentant la sécrétion de fluide intestinal, la lubiprostone augmente la motilité de l'intestin et facilite ainsi le passage des selles en soulageant les symptômes associés à la constipation idiopathique chronique.

Des études sur les agrégats cellulaires dans des lignées cellulaires humaines ont indiqué que la plus grande part de l'activité biologique bénéfique de la lubiprostone et de ses métabolites survient sur la partie apicale (luminale) de l'épithélium gastro-intestinal.

En outre, il a été montré que l'activation de CIC-2 par la lubiprostone stimulait le rétablissement de la fonction de barrière de la muqueuse par la restauration de complexes protéiques étroitement unis dans des études ex vivo de l'intestin ischémique porcin.

Efficacité et sécurité clinique

Trois études de conception similaire, en double aveugle, contrôlées par placebo, ont été menées chez des patients affectés de constipation idiopathique chronique. La constipation était définie comme moins de trois épisodes de défécation spontanée par semaine en l'absence d'usage de médicament de secours (lavement ou suppositoire). 603 patients au total ont été randomisés ; 301 patients ont reçu lubiprostone deux fois par jour (48 microgrammes/jour) et 302 ont reçu le placebo deux fois par jour pendant 4 semaines. Le critère d'évaluation primaire de deux études était la fréquence des épisodes de défécation spontanée à la Semaine 1 ; dans la troisième étude, le critère d'évaluation primaire était le changement par rapport à la référence de la fréquence des épisodes de défécation spontanée à la Semaine 1. Toutes les études démontraient que les patients traités par lubiprostone présentaient une fréquence plus élevée d'épisodes de défécation spontanée et des changements dans la fréquence des épisodes de défécation spontanée post-traitement significativement supérieurs à la référence pendant la Semaine 1 par rapport aux patients traités par le placebo. Dans toutes les études, des résultats similaires à ceux de la Semaine 1 furent également observés aux Semaines 2 à 4 du traitement.

Dans toutes les études, il a été démontré avec lubiprostone une augmentation du pourcentage de patients présentant des épisodes de défécation spontanée au cours des premières 24 heures suivant l'administration, par comparaison avec le placebo, soit 57 % contre 37 % (étude 1) ; 63 % contre 32 % (étude 2) ; 58 % contre 31 % (étude 3). Il a également été démontré avec lubiprostone une réduction globale du temps écoulé jusqu'à la première défécation spontanée, par rapport au placebo.

Les signes et les symptômes associés à la constipation, notamment le gonflement abdominal, la gêne abdominale, la consistance des selles et l'effort, ainsi que la sévérité de la constipation et les scores

d'efficacité attribués au traitement étaient également améliorés avec lubiprostone comparé au placebo.

Les résultats étaient compatibles dans les analyses de sous-populations en fonction du genre, de la race et de l'âge (patients plus âgés).

Aucun évènement indésirable grave par déséquilibre des électrolytes n'a été signalé dans les études cliniques et aucun changement cliniquement significatif n'a été observé dans les niveaux d'électrolytes sériques chez les patients recevant lubiprostone.

Après 4 semaines de traitement par lubiprostone deux fois par jour, le retrait de lubiprostone n'a entraîné aucun effet rebond.

Quatre études en ouvert, à long terme ont été menées chez des patients souffrant de constipation idiopathique chronique. Sauf pour une étude, la lubiprostone a été utilisée uniquement si besoin. La dose de lubiprostone choisie était de 24 microgrammes deux fois par jour. Ces études comprenaient 1087 patients qui ont été traités pendant 24 semaines (une étude) ou 48 semaines. Ces études ont démontré que la lubiprostone diminue les ballonnements et les douleurs abdominales ainsi que la gravité de la constipation durant la période de traitement choisie.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec lubiprostone dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la constipation chronique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La lubiprostone présente une faible disponibilité systémique à la suite de l'administration orale et les concentrations de lubiprostone dans le plasma sont inférieures au niveau de quantification (10 pg/mL). Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques standards tels que l'aire sous la courbe (AUC), la C_{max} , et $t_{1/2}$ ne peuvent être calculés de manière fiable. Toutefois, les paramètres pharmacocinétiques de M3 (seul métabolite actif mesurable) ont été caractérisés. Le sexe n'a aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de M3 suivant l'administration orale de lubiprostone. De même, aucune différence apparente des propriétés pharmacocinétiques n'a été observée entre les sujets caucasiens et japonais de l'étude.

Absorption

Les niveaux plasmatiques de crête de M3, après une seule dose orale de 24 microgrammes de lubiprostone, surviennent environ 1,10 heure plus tard. La C_{max} était de 41,5 pg/mL et l' AUC_{0-t} moyenne était de 57,1 pg/h/mL chez les sujets caucasiens. L' AUC_{0-t} de M3 augmente en proportion de la dose après des doses uniques de 24 microgrammes et de 144 microgrammes de lubiprostone chez les sujets caucasiens.

Distribution

Des études *in vitro* sur la liaison des protéines indiquent que la lubiprostone est liée à concurrence d'environ 94 % aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

Des études indiquent que la lubiprostone est rapidement et généralement métabolisée par une réduction à 15 positions, une β -oxydation de chaîne α , et une ω -oxydation de chaîne ω . Celles-ci paraissent être médiatisées par la carbonyl-réductase exprimée avec ubiquité. M3, métabolite actif de la lubiprostone tant chez les humains que chez les animaux, est formé par la réduction du groupe carbonyl au fragment 15-hydroxy qui consiste en deux épimères hydroxy, α -hydroxy et β -hydroxy. Des études chez les animaux ont montré que le métabolisme de la lubiprostone survient rapidement dans l'estomac et le jejunum, très probablement en l'absence de toute absorption systémique. On présume qu'il en est de même chez les humains et des études sur le métabolisme de la lubiprostone ont montré que M3 est observé dans le plasma à moins de 10 % de la concentration de la dose orale de lubiprostone administrée.

Élimination

La lubiprostone ne pouvait pas être détectée dans le plasma ; cependant, M3 a une $t_{1/2}$ comprise entre 0,9 et 1,4 heure. Après une dose unique de 72 microgrammes de lubiprostone marquée par ^3H , 60 % de la radioactivité totale administrée furent récupérés dans l'urine dans un délai de 25 heures et 30 % de la radioactivité totale administrée furent récupérés dans les selles dans un délai de 168 heures. La lubiprostone et M3 sont détectés seulement sous forme de traces dans les selles.

Effet de la nourriture

Une étude a été menée avec une seule dose de 72 microgrammes de lubiprostone marquée par ^3H pour évaluer la possibilité d'un effet de la nourriture sur l'absorption de la lubiprostone, son métabolisme et son excrétion. Les paramètres pharmacocinétiques de la radioactivité totale ont démontré que la C_{max} diminuait de 55 % pendant que l' $\text{AUC}_{0-\infty}$ restait inchangée quand on administrait la lubiprostone avec un repas riche en matières grasses.

Population pédiatrique

Chez des patients pédiatriques âgés de 7 à 16 ans affectés de constipation chronique, la C_{max} et l' AUC_{0-t} moyennes de M3 étaient respectivement de 41,8 pg/mL et de 58,5 pg•h/mL après une dose orale unique de 24 microgrammes de lubiprostone. L'absorption de la lubiprostone chez les patients pédiatriques est comparable à celle de leurs homologues adultes traités avec 24 microgrammes de lubiprostone.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

La lubiprostone, à doses orales atteignant 1 000 microgrammes/kg/jour, n'a eu aucun effet sur la fécondité et la fonction reproductive des rats et des rates.

Chez des rates recevant de la lubiprostone oralement pendant l'organogenèse à des doses atteignant 2 000 microgrammes/kg/jour (environ 338 fois la dose maximum recommandée pour les humains en fonction de la superficie de surface corporelle [mg/m^2]), on observa des augmentations de l'incidence de résorptions précoces et des malformations des tissus mous (*situs inversus [transposition viscérale]*, fente palatine) à la dose de 2 000 microgrammes/kg/jour ; cependant, ces effets étaient probablement secondaires à la toxicité maternelle à cette dose (diminution du poids corporel et consommation d'aliments).

Aucun effet sur le développement lié au traitement n'a été observé chez des lapines recevant oralement de la lubiprostone pendant l'organogenèse à des doses atteignant 100 microgrammes/kg/jour (environ 34 fois la dose maximum recommandée pour les humains en fonction de la superficie de surface corporelle [mg/m^2]).

Chez les cobayes, la lubiprostone a provoqué des pertes fœtales à des doses répétées de 10 et 25 microgrammes/kg/jour (environ 2 et 6 fois la dose recommandée respectivement chez les humains en fonction de la superficie de la surface corporelle) administrées les jours 40 à 53 de la gestation ; ces pertes furent observées dans des conditions de toxicité maternelle. Chez les singes, aucune perte fœtale liée à la lubiprostone n'a été observée à des doses de 10 et 30 microgrammes/kg/jour (environ 3 et 10 fois la dose recommandée respectivement chez les humains en fonction de la superficie de la surface corporelle) administrées les jours 110 à 130 de la gestation.

Suivant administration orale à des rates en cours de lactation, ni la lubiprostone ni son métabolite actif n'étaient détectables dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Capsule en gélatine

Gélatine

Sorbitol, liquide, partiellement déshydraté (E420).

Eau purifiée

Encre noire

Composition de l'encre noir

Propylène glycol

Oxyde de fer noir

Acétate-phtalate de polyvinyle

Polyéther glycol

Contenu des gélules

Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture initiale de l'emballage : 4 ans.

Après ouverture initiale de l'emballage : 4 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver l'emballage extérieur soigneusement fermé.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Après ouverture initiale de l'emballage : Utiliser dans un délai de quatre semaines après l'ouverture initiale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (High-density polyethylene, HDPE) contenant une charge en rayonne avec un bouchon vissant.

Chaque flacon contient 28 ou 56 capsules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non-utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sucampo Pharma Europe, Ltd.
99 Park Drive
Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4RY
Royaume-Uni

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

BE 471502

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

Date de première autorisation de mise sur le marché : 17 mars 2015
Date de premier renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE