HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

macrogol et acide ascorbique

MOVIPREP, poudre pour solution buvable

B/1 (CIP : 34009 378 816 4 7)

Laboratoire NORGINE SAS

Code ATC	**A06AD65 (laxatifs osmotiques)**
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	**« Moviprep est une solution, administrée par voie orale, destinée au lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique) chez l'adulte.»**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 09/03/2007 L'AMM est accompagnée d'un PGR. Rectificatifs d'AMM le 19/10/2011, 07/06/2013, 20/09/2016 et 22/08/2017 impactant les rubriques du RCP : 4.1 Indication, 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-Indications, 4.4 Mises en gardes spéciales et précaution d'emploi, et 4.8 Effets indésirables (cf. Annexe 06). Rectificatif d'AMM le 03/12/2018 : inscription de cette spécialité sur la Liste I.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	A Voies digestives et métabolisme A06 Laxatifs A06A Laxatifs A06AD Laxatifs osmotiques A06AD65 Macrogol en association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/02/2013 (JO du 31/01/2013).

Dans sa réévaluation du 09/05/2012 concernant l'ASMR, la Commission a considéré que le SMR de MOVIPREP restait inchangé et était important dans l'indication de l'AMM[1].

Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée par l'ANSM en 2017 concernant l'utilisation des préparations coliques indiqués pour les explorations radiologiques et endoscopiques du côlon comprenant : les macrogols ou polyéthylène glycol, les phosphatés, les sulfatés et les anthracéniques. A l'issu de cette enquête, un communiqué a été publié sur le site de l'ANSM portant sur les conseils d'hydratation, les contre-indications et les populations à risque d'effets indésirables. Désormais, les préparations coliques administrées par voie orale sont soumises à prescription médicale (Liste I)[2,3].

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Moviprep est une solution, administrée par voie orale, destinée au lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique) chez l'adulte. »

[1] Par ailleurs, MOVIPREP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour la préparation à la réalisation d'une endoscopie digestive.
[2] Site de l'ANSM. [Internet] Consulté le 19/11/2018. https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Risques-lies-a-l-utilisation-des-preparations-coliques-Point-d-information
[3] Arrêté du 15 Octobre 2018 portant classement sur les listes des substances vénéneuses. Journal Officiel du 17 octobre 2018

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 méta-analyses et 19 études randomisées multicentriques ou monocentriques apportant des données cliniques d'efficacité. Ces études sont présentées dans le Tableau 1. Dans la plupart des études, la spécialité MOVIPREP était administrée. En Corée, il s'agit de la même composition, mais dont le nom de spécialité diffère et est mentionné comme suit : 2 litres de Polyéthylène glycol + Acide Ascorbique « PEG+A 2L ».

Tableau 1: Présentation des études fournies par le laboratoire

Références	Type d'étude	comparateurs	Critère de jugement principal	Schéma d'administration* de MOVIPREP ou PEG + A 2L et son comparateur	Lieu de réalisation des études
Xie Q et al, 2014[4]	Méta-analyse (11 études randomisées)	PEG 4L	qualité du lavage colique	Non précisé	Corée, Europe
Godfrey JD et al, 2013[5]	Méta-analyse (9 études randomisées)	PEG 4L ou PEG 3L	qualité du lavage colique	Non précisé	Corée, Europe
Matro R et al, 2010[6]	Étude de non-infériorité, monocentrique, en simple aveugle	MOVIPREP	qualité du lavage colique	MOVIPREP en prise unique la veille et MOVIPREP en prise fractionnée	Etats-Unis
Takeda, NCT01732692[7]	Étude de non-infériorité, multicentrique, en simple aveugle	MOVIPREP	qualité du lavage colique	MOVIPREP en prise unique la veille et MOVIPREP en prise fractionnée	Russie et Kazakhstan
Rivas et al, 2014[8]	Étude monocentrique, en simple aveugle	PEG 4L sans sulfates	qualité du lavage colique	MOVIPREP et PEG 4L en prise unique la veille	Etats-Unis
Zorzi et al, 2016[9]	Étude de non-infériorité multicentrique, en simple aveugle	PEG 4L (ISOCOLAN)	qualité du lavage colique	MOVIPREP et PEG 4L en prise fractionnée	Europe
Jung et al, 2016[10]	Etude multicentrique, simple aveugle	PEG 4L (COOLPREP)	qualité du lavage colique	PEG + A 2L en prise fractionnée et PEG 4L en prise fractionnée ou prise unique la veille	Corée du Sud

[4] Xie Q, Chen L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. PLoS One 2014; 9:e99092.
[5] Godfrey JD, Clark RE, et al. Ascorbic acid and low-volume polyethylene glycol for bowel preparation prior to colonoscopy : a meta-analysis. World J Meta-Anal 2013; 1:10-15.
[6] Matro R, Shnitser A et al. Efficacy of morning-only compared with split-dose polyethylene glycol electrolyte solution for afternoon colonoscopy: a randomized controlled single-blind study. Am J Gastroenterol 2010; 105:1954-61.
[7] Evaluation of the efficacy, safety and tolerance of experimental morning-only MOVIPREP bowel preparation in comparison with split-dose with nocturnal pause MOVIPREP bowel preparation. [Internet]. [Consulté le 08/11/2018]: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01732692 .
[8] Rivas JM, Perez A et al. Efficacy of morning-only 4 liter sulfa free polyethylene glycol vs 2 liter polyethylene glycol with ascorbic acid for afternoon colonoscopy. World J Gastroenterol. 2014;20 :10620-7.
[9] Zorzi M, Valiante F et al. Comparison between different colon cleansing products for screening colonoscopy. A noninferiority trial in population-based screening programs in Italy. Endoscopy 2016; 48:223-31.
[10] Jung YS, Lee CK et al. Low-Volume Polyethylene Glycol with Ascorbic Acid for Colonoscopy Preparation in Elderly Patients: A Randomized Multicenter Study. Digestion 2016; 94:82-91.

Lee et al, 2015[11]	Etude multicentrique, simple aveugle	PEG 4L (COOLPREP)	Variation des électrolytes sanguins	PEG + A 2L et PEG 4L en prise fractionnée	Corée du Sud
Moon et al, 2014[12]	Etude multicentrique, simple aveugle	PEG 4L	qualité du lavage colique	PEG + A 2L et PEG 4L en prise fractionnée	Corée du Sud
Kim et al, 2016[13]	Etude multicentrique, simple aveugle	PEG 4L	qualité du lavage colique	PEG + A 2L et PEG 4L en prise fractionnée	Corée du Sud
Valiante et al, 2012[14]	Etude monocentrique, simple aveugle	PEG 4L	qualité du lavage colique	MOVIPREP et PEG 4L en prise unique la veille	Europe
Mathus et al, 2013[15]	Étude de non-infériorité monocentrique, en simple aveugle	PEG 4L (KLEAN PREP)	tolérance	MOVIPREP et PEG 4L en prise unique la veille ou en prise fractionnée	Europe
Ell et al, 2014[16]	Etude multicentrique, simple aveugle	Phosphate de sodium (NaP)	qualité du lavage colique	MOVIPREP en prise fractionné et NaP en prise fractionnée	Europe
Haas et al, 2014[17]	Etude monocentrique, simple aveugle	Phosphate de sodium (NaP)	qualité du lavage colique	MOVIPREP en prise unique la veille et NaP en prise fractionnée	Europe
Kim et al, 2017[18]	Etude multicentrique, de non-infériorité, en simple aveugle	trisulfate	Qualité du lavage colique	PEG + A 2L et trisulfate en prise fractionnée	Corée du Sud
Jeon et al, 2015[19]	Etude monocentrique, simple aveugle	picosulfate de sodium	Qualité du lavage colique	PEG + A 2L et PEG 4L en prise unique la veille ou en prise fractionnée	Corée du Sud
Yoo et al, 2015[20]	Etude monocentrique, simple aveugle	picosulfate de sodium	Qualité du lavage colique	PEG + A 2L et PEG 4L en prise fractionnée	Corée du Sud
Sahebally et al, 2015[21]	Etude monocentrique, simple aveugle	picosulfate de sodium	Acceptabilité	MOVIPREP et picosulfate de sodium en prise unique la veille	Europe

[11] Lee KJ, Park HJ et al. Electrolyte changes after bowel preparation for colonoscopy: A randomized controlled multicenter trial. World J Gastroenterol 2015; 21:3041-8.
[12] Moon CM, Park DI et al. Randomized trial of 2-L polyethylene glycol + ascorbic acid versus 4-L polyethylene glycol as bowel cleansing for colonoscopy in an optimal setting. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29:1223-8
[13] Kim MS, Park J et al. Does polyethylene glycol (PEG) plus ascorbic acid induce more mucosal injuries than split-dose 4-L PEG during bowel preparation? Gut Liver 2016; 10:237-43.
[14] Valiante F, Pontone S et al. A randomized controlled trial evaluating a new 2-L PEG solution plus ascorbic acid vs 4-L PEG for bowel cleansing prior to colonoscopy. Dig Liver Dis. 2012; 44:224-7.
[15] Mathus-Vliegen EM, van der Vliet K. Safety, patient's tolerance, and efficacy of a 2-liter vitamin C-enriched macrogol bowel preparation: a randomized, endoscopist-blinded prospective comparison with a 4-liter macrogol solution. Dis Colon Rectum 2013; 56:1002-12.
[16] Ell C, Fischbach W et al. Randomized, controlled trial of 2 L polyethylene glycol plus ascorbate components versus sodium phosphate for bowel cleansing prior to colonoscopy for cancer screening. Curr Med Res Opin. 2014; 30:2493-503.
[17] Haas S, Andersen LM, Sommer T. Randomized controlled trial comparing Moviprep and Phosphoral as bowel cleansing agents in patients undergoing colonoscopy. Tech Coloproctol. 2014 Oct;18(10):929-35
[18] Kim B, Lee SD et al. Comparative evaluation of the efficacy of polyethylene glycol with ascorbic acid and an oral sulfate solution in a split method for bowel preparation: a randomized, multicenter phase iii clinical trial. Dis Colon Rectum. 2017; 60:426-32.
[19] Jeon SR, Kim HG et al. Randomized controlled trial of low-volume bowel preparation agents for colonic bowel preparation: 2-L polyethylene glycol with ascorbic acid versus sodium picosulfate with magnesium citrate. Int J Colorectal Dis 2015; 30:251-8.
[20] Yoo IK, Lee JS et al. A randomized, prospective trial on efficacy and tolerability of low-volume bowel preparation methods for colonoscopy. Dig Liver Dis 2015; 47:131-7.
[21] Sahebally SM, Burke JP et al. A randomized controlled trial comparing polyethylene glycol + ascorbic acid with sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. Ir J Med Sci. 2015; 184:819-23.

Manes et al, 2013[22]	Etude multicentrique, de non-infériorité, en simple aveugle	picosulfate de sodium	Qualité du lavage colique	PEG + A 2L et picosulfate de sodium en prise unique la veille ou en prise fractionnée	Europe
Radaelli et al, 2015[23]	Etude multicentrique, simple aveugle	MOVIPREP	Taux de détection des adénomes	MOVIPREP en prise unique la veille et MOVIPREP en prise fractionnée	Europe
Pohl et al, 2015[24]	Phase IV, multicentrique, en simple aveugle	CITRAFLEET (Picosulfate de sodium)	Taux de détection des adénomes	MOVIPREP en prise fractionnée	

PEG : polyéthylène glycol ;
* Prise fractionnée = 1 prise la veille de l'examen, pause nocturne, puis 1 prise le matin de l'examen.

A noter que les données des études comparatives au NaP[16,17] sont présentées dans l'Avis de CT du renouvellement d'inscription de FLEETPHOSPHOSODA du 21 septembre 2016.

Les résultats d'efficacité des études présentées dans le Tableau 1 ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

◗ Les données de tolérance des études présentées dans le Tableau 1 ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour MOVIPREP.

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 20/07/2015 au 19/07/2016). Ces données ne modifient pas le profil de tolérance connu pour MOVIPREP.

◗ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. 06 ANNEXE). Ces données ne modifient pas le profil de tolérance connu pour MOVIPREP.

◗ Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée par l'ANSM en 2017 concernant l'utilisation des préparations coliques indiqués pour les explorations radiologiques et endoscopiques du côlon comprenant : les macrogols ou polyéthylène glycol, les phosphatés, les sulfatés et les anthracéniques. Des troubles hydro-électrolytiques survenant parfois dans un contexte de mésusage peuvent être à l'origine de décompensation cardiaque, de troubles du rythme ou de troubles neurologiques. Des manifestations allergiques ont également été mises en évidence, ainsi qu'un risque d'atteinte rénale, notamment avec les laxatifs phosphatés et sulfatés. Certaines populations sont plus à risque de présenter ces effets indésirables : personnes âgées, patients avec antécédents cardio-respiratoires, patients insuffisants rénaux ou à risque de désordres hydro-électrolytiques (notamment les patients traités par diurétiques). Les conseils d'hydratation et les contre-indications doivent être respectés. Désormais, les préparations coliques administrées par voie orale sont soumises à prescription médicale (Liste 1)[2,3].

[22] Manes G, Amato A et al. Efficacy and acceptability of sodium picosulphate/magnesium citrate vs low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid for colon cleansing: a randomized controlled trial. Colorectal Dis 2013; 15:1145-53.
[23] Radaelli F, Paggi S et al. Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomized controlled trial in an organized screening programme. Gut 2015; 0:1-8.
[24] Pohl J, Halphen M et al. Impact of the quality of bowel cleansing on the efficacy of colonic cancer screening : a prospective, randomized, blinded study. PLoS ONE 2015; 10(5): e0126067.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité MOVIPREP est estimé à 215 565.

MOVIPREP est majoritairement prescrit pour des examens spéciaux de dépistage, sans précision (43,3 % des cas). Les autres motifs représentant plus de 4 % de prescription sont les douleurs abdominales, autres et non précisées (10 %), les hémorragies de l'anus et du rectum (5,5 %), et les autres anomalies des matières fécales (4,5 %).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les modalités d'utilisation des lavages coliques ont été prises en compte[25],[26],[27],[28].
Selon les recommandations récentes de deux sociétés savantes françaises[28], la prise fractionnée avec pause nocturne entre la veille et les heures qui précèdent l'examen est plus efficace que la prise en une fois la veille. Il est préconisé de respecter un jeûne de 6 heures pour les solides et de 2 à 3 heures pour les liquides avant le début de la coloscopie sous anesthésie générale. Le délai recommandé entre la fin de la prise et la réalisation de la coloscopie est compris entre 3 et 5 heures afin d'assurer une qualité optimale de la préparation colique. Au total, la préparation colique doit répondre à des critères associant efficacité, acceptabilité des produits et sécurité d'emploi qui nécessitent une adaptation au profil du patient réalisée au mieux au cours d'une consultation médicale.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 09/05/2012, la place de MOVIPREP dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

[25] HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Juin 2013
[26] HAS. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. Fiche MEMO. Mai 2017
[27] Heresbach D, Pienkowski P, et al. Prévention du cancer colorectal par coloscopie, en dehors du dépistage en population. Consensus et position de la SFED. Acta Endosc 2016 ; 46:68-73.
[28] Bulois P, Bazin JE et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. Septembre 2016

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 mai 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

◗ Le caractère de gravité de l'affection est défini par les résultats de l'exploration.
◗ Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant exploration endoscopique ou radiologique et chirurgie colique.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
◗ Il existe des alternatives.
◗ Cette spécialité est un médicament de première intention.

◗ Intérêt de santé publique :
L'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : MOVIPREP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la préparation des patients avant exploration endoscopique ou radiologique et chirurgie colique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MOVIPREP reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

◗ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

◗ **Conditionnement**
Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Comparaison du RCP de MOVIPREP en date du 22 aout 2017 par rapport au RCP d'avril 2007
Légende des couleurs utilisées pour comparer les textes :
Les différences entre les RCP sont signalées par le surlignage :
en jaune, les passages supprimés de l'ancienne version ;
en vert, les passages de texte ajoutés dans la nouvelle version ;
en gris, les déplacements de paragraphe ;

RCP Avril 2007	RCP du 22 août 2017
4. DONNEES CLINIQUES	**4. DONNEES CLINIQUES**
4.1. Indications thérapeutiques	**4.1. Indications thérapeutiques**
MOVIPREP est une solution, administrée par voie orale, destinée au lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique).	Moviprep est une solution, administrée par voie orale, destinée au lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique) chez l'adulte.
4.2. Posologie et mode d'administration	**4.2. Posologie et mode d'administration**
Adultes et personnes âgées :	**Posologie** *Adultes et personnes âgées*
[…]	[…]
Obtenir un litre de Moviprep consiste à dissoudre ensemble 1 sachet A et 1 sachet B dans un litre d'eau. Cette solution reconstituée doit être bue sur une période d'une à deux heures.	Un litre de Moviprep consiste à dissoudre ensemble un sachet A et un sachet B dans de l'eau pour obtenir un litre de solution. Cette solution reconstituée doit être bue sur une période d'une à deux heures. Répéter la même opération pour obtenir un 2ème litre de Moviprep et finir la préparation.
Répéter la même opération pour obtenir un 2ème litre de Moviprep.	
Cette préparation peut être prise des façons suivantes : • soit en deux fois avec un litre de Moviprep ingéré la veille au soir de l'examen et un litre ingéré tôt dans la matinée le jour de l'examen. • soit en une fois avec les deux litres de Moviprep ingérés la veille au soir de l'examen.	Cette préparation peut être prise soit en deux fois, unique et le moment de la prise dépend des conditions de l'examen, avec ou sans anesthésie générale, comme décrit ci-après : **Pour les examens se déroulant sous anesthésie générale :** • En deux fois : un litre de Moviprep ingéré la veille au soir de l'examen et un litre de Moviprep ingéré tôt dans la matinée le jour de

	l'examen. Assurez-vous que la prise de Moviprep et de tout autre liquide clair soit arrêtée au moins deux heures avant le début de l'examen. • En prise unique : deux litres ingérés la veille au soir de l'examen ou deux litres le matin de l'examen. Assurez-vous que la prise de Moviprep et de tout autre liquide clair soit arrêtée au moins deux heures avant le début de l'examen. **Pour les examens se déroulant sans anesthésie générale :** • En deux fois : un litre de Moviprep ingéré la veille au soir de l'examen et un litre de Moviprep ingéré tôt dans la matinée le jour de l'examen. Assurez-vous que la prise de Moviprep et de tout autre liquide clair soit arrêtée au moins une heure avant le début de l'examen. • En prise unique : deux litres de Moviprep ingérés la veille au soir de l'examen ou deux litres de Moviprep le matin de l'examen. Assurez-vous que la prise de Moviprep soit arrêtée au moins deux heures avant le début de l'examen. Assurez-vous que la prise de tout autre liquide clair soit arrêtée au moins une heure avant le début de l'examen.
Il doit s'écouler au moins une heure entre la prise du dernier verre de liquide (Moviprep ou boisson) et l'examen. […] **Enfants** : Aucune étude n'a été effectuée au sein de la population pédiatrique. Moviprep n'est donc pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans.	Les patients doivent être conseillés sur le moment approprié pour se rendre au centre d'examen. […] *Population pédiatrique* Aucune étude n'a été effectuée au sein de la population pédiatrique. Moviprep n'est donc pas recommandé chez les **enfants** de moins de 18 ans. **Mode d'administration** La voie d'administration est orale. Le litre de Moviprep est obtenu en dissolvant dans l'eau un sachet A et un sachet B pour obtenir un litre de solution reconstituée. *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament* Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant

	administration, voir la rubrique 6.6.
4.3. Contre-indications Ne pas utiliser chez les patients ayant des antécédents ou suspicions de :	**4.3. Contre-indications** Ne pas utiliser chez les patients ayant des antécédents ou suspicions de :
• Occlusion ou perforation intestinale. • […] • Mégacôlon toxique dans des conditions d'inflammations sévères du tractus intestinal (y compris dans la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique).	• Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, • Occlusion ou perforation gastro-intestinale, • […] • Mégacôlon toxique, dans les formes sévères d'inflammation du tractus intestinal, y compris dans la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique.
Ne pas utiliser chez des patients inconscients.	Ne pas utiliser chez des patients inconscients.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi […]	**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** […]
• Déshydratation • Poussées sévères de maladie inflammatoire.	• Patients à risque d'arythmie, par exemple ceux traités pour une maladie cardiovasculaire ou ceux avec une maladie thyroïdienne, • Déshydratation, • Poussées sévères de maladie inflammatoire intestinale.
Si le patient présente une déshydratation, celle-ci devra être corrigée avant l'utilisation de Moviprep.	Si le patient présente une déshydratation, celle-ci devra être corrigée avant l'utilisation de Moviprep.
	Le liquide contenu dans Moviprep après reconstitution avec de l'eau ne remplace pas un apport hydrique régulier. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu.
[…]	[…]
L'apparition de symptômes suggérant des variations hydroélectrolytiques (par exemple : œdème, dyspnée, profonde asthénie, insuffisance cardiaque) doit conduire à vérifier les électrolytes plasmatiques et traiter toute anomalie éventuelle de façon appropriée.	L'apparition de symptômes suggérant une arythmie ou des variations hydro-électrolytiques (par exemple : œdème, dyspnée, profonde asthénie, insuffisance cardiaque) doit conduire à vérifier les électrolytes plasmatiques, contrôler l'ECG et traiter toute anomalie éventuelle de façon appropriée.
Pour les patients fragiles et déficients, les patients à l'état de santé précaire, ceux souffrant d'insuffisances rénales sévères et ceux présentant un risque de déséquilibre électrolytique, le médecin devra envisager un traitement	Pour les patients fragiles et déficients, les patients à l'état de santé précaire, ceux souffrant d'insuffisance rénale sévère, d'arythmie et ceux présentant un risque de déséquilibre électrolytique, le médecin devra envisager un traitement électrolytique avant et après la prise de Moviprep ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale et de l'ECG le cas

électrolytique avant et après la prise de Moviprep ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale.	échéant. De rares cas d'arythmies graves, y compris la fibrillation auriculaire, associés à l'utilisation de laxatifs osmotiques pour la préparation colique ont été rapportés. Elles surviennent principalement chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque et des troubles électrolytiques sous-jacents.
[…]	[…] Ce médicament contient 56,2 mmol de sodium absorbable par litre. A prendre en compte chez les patients qui contrôlent leur apport en sodium. Ce médicament contient 14,2 mmol de potassium par litre. A prendre en compte chez les patients avec une fonction rénale diminuée ou qui contrôlent leur apport en potassium. Ce médicament contient de l'aspartame qui est une source de phénylalanine. Peut être nocif chez les patients atteints d'une phénylcétonurie.
4.6. Grossesse et allaitement Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Moviprep durant la grossesse ou l'allaitement. Par conséquent, Moviprep devra être utilisé uniquement si le médecin considère que c'est essentiel.	**4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** **Grossesse** Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Moviprep pendant la grossesse. Moviprep doit être utilisé uniquement si le médecin considère que c'est essentiel. **Allaitement** Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Moviprep pendant l'allaitement. Moviprep doit être utilisé uniquement si le médecin considère que c'est essentiel. **Fertilité** Il n'y a pas de données concernant l'effet de Moviprep sur la fertilité.
4.8. Effets indésirables	**4.8. Effets indésirables**

La fréquence des effets indésirables de Moviprep est définie selon la convention suivante :

Très fréquent ≥ 1/10 (≥ 10 %) ;
Fréquent ≥ 1/100, < 1/10 (≥1% et < 10 %) ;
Peu fréquent ≥ 1/1000, < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1%) ;
Rare ≥ 1/10 000, < 1/1000 (≥0,01 % et < 0,1 %) ;
Très rare < 1/ 10 000 (< 0,01 %) ;

La diarrhée est un effet attendu de la préparation colique. En raison de la nature de l'examen, des effets indésirables apparaissent chez la majorité des patients durant la procédure de lavage intestinal. Bien qu'il existe des variations interindividuelles, des nausées, des vomissements, des ballonnements, des douleurs abdominales, une irritation anale et des troubles du sommeil ont lieu fréquemment chez les patients effectuant une préparation intestinale.

Tout comme les autres produits contenant du macrogol, des réactions allergiques, incluant les symptômes suivants : rash, urticaire, prurit, œdème et anaphylaxie, sont possibles.

Des informations concernant les effets indésirables et provenant des essais cliniques sont disponibles à partir d'une population de 591 patients traités avec MOVIPREP :

La diarrhée est un effet attendu de la préparation colique. En raison de la nature de l'examen, des effets indésirables apparaissent chez la majorité des patients durant la procédure de lavage intestinal. Bien que ces effets varient selon les préparations, des nausées, des vomissements, des ballonnements, des douleurs abdominales, une irritation anale et des troubles du sommeil ont fréquemment lieu chez les patients effectuant une préparation intestinale. Une déshydratation peut survenir en cas de diarrhée et/ou vomissements.

Tout comme les autres produits contenant du macrogol, des réactions allergiques incluant les symptômes suivants : rash, urticaire, prurit, dyspnée, œdème de Quincke et anaphylaxie, sont possibles.

Des informations concernant les effets indésirables et provenant des essais cliniques sont disponibles à partir d'une population de 825 patients traités avec Moviprep. De plus, les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation du produit sont inclus.

La fréquence des effets indésirables de Moviprep est définie selon la convention suivante :

Très fréquent (≥ 1/10) ;
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ;
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ;
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ;
Très rare (< 1/10 000) ;
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction allergique incluant réaction anaphylactique, dyspnée et réactions cutanées (voir ci-dessous)
Troubles du	Fréquence	Troubles électrolytiques

Classification	Très fréquent ≥1/10 (≥ 10%)	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10 (≥1% et <10%)	Peu fréquent ≥ 1/1000, <1/100 (≥ 0,1 % et < 1%)	Rare ≥ 1/10 000, <1/1000 (≥ 0,01 % et < 0,1%)	Très rare < 1/10 000 (< 0,01%)
Troubles nutritionnels et métaboliques		Augmentation de l'appétit	hypophosphatémie		
Troubles psychiatriques		Troubles du sommeil			
Troubles du système nerveux		Vertiges	Maux de tête		
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, distension abdominale, inconfort anal, nausées	Vomissements, dyspepsie	dysphagie		
Troubles généraux et troubles liés à la voie d'administration	Malaise, sensation de soif	Frissons	Inconfort		
Biologie			Diminution des taux sanguins de bicarbonates, diminution ou augmentation de la calcémie, diminution		

métabolisme et de la nutrition	indéterminée	incluant une diminution des taux plasmatiques de bicarbonate, hypercalcémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, **hypokaliémie** et hyponatrémie et diminution ou augmentation de la chlorémie. Déshydratation
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles du sommeil
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges, maux de tête
	Fréquence indéterminée	**Convulsions associées à une hyponatrémie sévère.**
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Augmentation transitoire de la pression artérielle. **Arythmie, palpitations**
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, distension abdominale, inconfort anal
	Fréquent	Vomissements, dyspepsie
	Peu fréquent	Dysphagie
	Fréquence indéterminée	**Flatulence, efforts de vomissements type haut-le-cœur**
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Tests anormaux de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	**Réactions allergiques de type cutané incluant angiœdème, urticaire, prurit, rash, érythème**
Troubles généraux et troubles liés à la voie d'administration	Très fréquent	Malaise, fièvre
	Fréquent	Frissons, sensation de soif, sensation de faim
	Peu fréquent	Inconfort

			ou augmentation de la chlorémie, diminution de la phosphorémie, tests anormaux de la fonction hépatique		

4.9 Surdosage […]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : A06AD

[…]

5.2. Propriétés pharmacocinétiques […]

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études pré-cliniques ont montré que le macrogol 3350, l'acide ascorbique et le sulfate de sodium n'avaient pas de potentiel de toxicité systémique significatif.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage […]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique, Code ATC : A06AD.

L'administration orale de solutions électrolytiques de lavage à base de macrogol provoque une diarrhée modérée et entraîne une vidange rapide du contenu colique.

[…]

5.2. Propriétés pharmacocinétiques […]

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité ont révélé que le macrogol 3350, l'acide ascorbique et le sulfate de sodium n'avaient pas de potentiel significatif de toxicité systémique.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été réalisée avec ce produit.

Dans les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec du macrogol 3350 + électrolytes, aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé chez les rats à des niveaux de doses maternelles 14 fois supérieures à la dose maximale recommandée de Moviprep chez l'Homme. Des effets indirects sur le développement embryo-fœtal, tels que la diminution du poids du fœtus et du placenta, diminution de la

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES […] **6.3. Durée de conservation** 3 ans. Après reconstitution, à conserver 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Garder la solution dans un conditionnement fermé. **6.4. Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3. […]	viabilité du fœtus, allongement des membres inférieurs, hyperflexion des membres et avortement, ont été observés chez le lapin à une dose maternelle 0,7 fois supérieure à la dose maximale recommandée de Moviprep chez l'Homme. Le lapin est une espèce sensible aux effets des substances actives gastro-intestinales. Les études ont été conduites en condition exagérée avec l'administration de doses de volume élevé qui ne sont pas cliniquement pertinentes. Ces résultats pourraient être la conséquence d'un effet indirect du macrogol 3350 + électrolytes liée à un mauvais état général de la mère et ayant comme conséquence une réponse pharmacodynamique exagérée chez le lapin. Il n'y avait aucun signe évocateur d'un effet tératogène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES […]** **6.3. Durée de conservation** Sachets : 3 ans. Solution reconstituée : 24 heures. **6.4. Précautions particulières de conservation** Sachet : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Solution reconstituée : A conserver à une température ne dépassant 25°C ou au réfrigérateur. Garder la solution dans un conditionnement fermé. […]