

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**CONSTELLA<sup>MD</sup>

Capsules de linaclotide

72 mcg, 145 mcg et 290 mcg de linaclotide

**Agoniste de la guanylate cyclase de type C**

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

Date de préparation :  
Le 28 août 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 218177

CONSTELLA<sup>MD</sup> est une marque déposée d'Ironwood Pharmaceuticals, Inc. utilisée sous licence par Allergan Inc.

© 2018 Allergan. Tous droits réservés.

**Table des matières**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3**

- RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....3
- INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3
- CONTRE-INDICATIONS .....4
- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....4
- RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....6
- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....11
- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....12
- SURDOSAGE .....14
- MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....14
- STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....17
- PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....17

**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....18**

- RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....18
- ESSAIS CLINIQUES .....19
- PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....35
- TOXICOLOGIE .....38
- RÉFÉRENCES .....41

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....42**

## Pr**CONSTELLA**<sup>MD</sup>

Capsules de linaclotide  
72 mcg, 145 mcg et 290 mcg de linaclotide

Agoniste de la guanylate cyclase de type C

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Gélules 72 mcg, 145 mcg, 290 mcg	Gélatine, cellulose microcristalline Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

##### **Syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C)**

**CONSTELLA**<sup>MD</sup> (capsules de linaclotide) est indiqué pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez les adultes.

##### **Constipation idiopathique chronique (CIC)**

**CONSTELLA**<sup>MD</sup> est indiqué pour le traitement de la constipation idiopathique chronique (CIC) chez les adultes.

L'efficacité de **CONSTELLA**<sup>MD</sup> pour le traitement du SCI-C et de la CIC a été établie lors d'études menées à double insu et contrôlées par placebo d'une durée allant jusqu'à 26 et 12 semaines, respectivement [consulter la rubrique ESSAIS CLINIQUES].

##### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

###### Syndrome du côlon irritable avec constipation

Sur les 1 605 patients atteints de SCI-C dans les études cliniques contrôlées par placebo sur **CONSTELLA**<sup>MD</sup>, 85 (5 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 20 (1 %), d'au moins 75 ans. Les études cliniques sur **CONSTELLA**<sup>MD</sup> ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment, par comparaison aux sujets plus jeunes.

### Constipation idiopathique chronique

Sur les 2 498 patients atteints de CIC dans les études cliniques contrôlées par placebo sur **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, 273 (11 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 56 (2 %), d'au moins 75 ans. Les études cliniques sur **CONSTELLA<sup>MD</sup>** ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment, par comparaison aux sujets plus jeunes.

### **Enfants (< 18 ans) :**

**CONSTELLA<sup>MD</sup>** est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans et n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 6 à 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants n'ont pas été établies [consulter les rubriques CONTRE-INDICATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières et TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction et le développement].

## **CONTRE-INDICATIONS**

**CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide) est contre-indiqué chez :

- les enfants de moins de 6 ans [consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS];
- les patients présentant une hypersensibilité au linaclotide ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie du produit;
- les patients aux prises avec une occlusion intestinale mécanique confirmée ou soupçonnée.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide) est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans et n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 6 à 18 ans [consulter les rubriques CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction et le développement].

### Appareil digestif

#### **Diarrhée**

La diarrhée était la réaction indésirable le plus souvent signalée chez les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** dans l'ensemble des essais à double insu contrôlés par placebo portant sur le SCI-C et la CIC. L'incidence de la diarrhée dans les deux populations de patients (SCI-C et CIC) était comparable. L'incidence de la diarrhée était plus élevée chez les patients traités par le linaclotide que chez ceux recevant un placebo (consulter la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On a signalé une diarrhée grave chez 2 % des patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 145 mcg et à 290 mcg et chez <1 % des patients atteints de la CIC traités par

**CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 72 mcg.

Il faut conseiller au patient de cesser de prendre **CONSTELLA<sup>MD</sup>** en cas de diarrhée grave et de consulter son professionnel de la santé, qui doit envisager une suspension de l'administration [consulter la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES].

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes** : Aucune étude adéquate et correctement contrôlée n'a été menée sur **CONSTELLA<sup>MD</sup>** chez les femmes enceintes. Lors d'études sur le développement menées sur des animaux, on a observé des effets indésirables sur le fœtus uniquement en présence de toxicité maternelle et à des doses de linaclotide beaucoup plus élevées que la dose maximale recommandée chez les humains. On ne doit administrer **CONSTELLA<sup>MD</sup>** pendant la grossesse que si le bienfait éventuel justifie le risque potentiel pour le fœtus [consulter la rubrique TOXICOLOGIE, Études sur la tératologie].

**Femmes qui allaitent** : On ignore si le linaclotide est excrété dans le lait humain; cependant, le linaclotide et son métabolite actif ne sont pas mesurables dans le plasma à la suite de l'administration de doses recommandées en pratique clinique [consulter la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique].

La prudence est de mise lorsqu'on administre **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à des femmes qui allaitent.

**Enfants (< 18 ans)** : **CONSTELLA<sup>MD</sup>** est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans et n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 6 à 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez les enfants. Sachant que la guanylate cyclase de type C (GC-C) est surexprimée en jeune âge, les enfants peuvent être particulièrement sensibles aux effets de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et pourraient être plus susceptibles de subir une diarrhée et ses conséquences potentiellement graves [consulter les rubriques CONTRE-INDICATIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, et TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction et le développement].

### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

#### **Syndrome du côlon irritable avec constipation**

Sur les 1 605 patients atteints de SCI-C dans les études cliniques contrôlées par placebo sur **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, 85 (5 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 20 (1 %), d'au moins 75 ans. Les études cliniques sur **CONSTELLA<sup>MD</sup>** ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment, par comparaison aux sujets plus jeunes.

#### **Constipation idiopathique chronique**

Sur les 2 498 patients atteints de CIC dans les études cliniques contrôlées par placebo sur **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, 273 (11 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 56 (2 %), d'au moins 75 ans. Les études cliniques sur **CONSTELLA<sup>MD</sup>** ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment, par comparaison

aux sujets plus jeunes.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu des réactions indésirables au médicament

L'innocuité de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide) dans le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) ou de la constipation idiopathique chronique (CIC) a été évaluée auprès de 5 505 patients exposés au linaclotide dans le cadre d'études cliniques de phases II et III. L'exposition totale au linaclotide était de 2 253 années-patients chez les patients atteints d'un SCI-C et de 1 636 années-patients chez les patients aux prises avec une CIC.

On a évalué des doses administrées par voie orale de 72 à 966 mcg, une fois par jour. Approximativement 2 570 patients ont été traités durant six mois ou plus, 2 040 patients, durant un an ou plus et 1 220 patients, durant 18 mois ou plus (durées ne s'excluant pas mutuellement). **CONSTELLA<sup>MD</sup>** a été généralement bien toléré, et la plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée.

Dans les études contrôlées par placebo, la diarrhée était la réaction indésirable le plus souvent observée chez les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, quelle que soit l'indication (SCI-C ou CIC; incidence  $\geq 5$  % et taux équivalant à au moins deux fois celui du placebo).

Dans les essais contrôlés par placebo portant sur des patients atteints du SCI-C, 9,4 % des patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg et 2,9 % de ceux recevant le placebo ont abandonné les études prématurément en raison de réactions indésirables. Dans le groupe du traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, les raisons les plus souvent invoquées pour justifier l'abandon en raison de réactions indésirables étaient la diarrhée (5,3 %) et la douleur abdominale (1,2 %). En comparaison, moins de 1 % des patients du groupe placebo ont abandonné l'étude en raison de la diarrhée ou de la douleur abdominale.

Dans les essais contrôlés par placebo portant sur des patients aux prises avec la CIC, 2,9 % des patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 72 mcg et 6,3 % des patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 145 mcg ont abandonné les études prématurément en raison de réactions indésirables, comparativement à 2,4 % des patients traités par placebo. Dans les groupes du traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, les raisons les plus souvent invoquées pour justifier l'abandon en raison de réactions indésirables étaient la diarrhée (2,4 %) avec 72 mcg et 3,9 % avec 145 mcg) et la douleur abdominale (0 avec 72 mcg et 0,7 % avec 145 mcg). En comparaison, 0,2 % et 0,4 % des patients du groupe placebo ont abandonné l'étude en raison de la diarrhée et de la douleur abdominale, respectivement.

Au total, dans les essais contrôlés par placebo portant sur des patients atteints du SCI-C, 0,7 % des patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg et 1,1 % de ceux traités par placebo ont manifesté au moins un événement indésirable grave. On n'a signalé aucun cas de diarrhée grave. Deux (péricardite et épanchement péricardique chez un patient) des sept événements indésirables graves signalés chez les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** étaient possiblement liés au traitement. Dans l'ensemble, les taux d'événements indésirables graves étaient faibles et aucune

tendance n'était évidente, en ce qui concerne les types d'événements indésirables graves observés, tant dans le groupe placebo que dans le groupe **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.

Dans les essais contrôlés par placebo portant sur des patients aux prises avec une CIC 0,7 % des patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 72 mcg et 1,0 % des patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 145 mcg ont manifesté au moins un événement indésirable grave durant le traitement, comparativement à 1,7 % des patients traités par placebo. On n'a signalé aucun cas de diarrhée grave. Trois (colite, bronchite et fibrillation auriculaire, chacune chez un patient) des 12 événements indésirables graves signalés chez les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** étaient possiblement liés au traitement. Dans l'ensemble, les taux d'événements indésirables graves étaient faibles et aucune tendance n'était évidente, en ce qui concerne les types d'événements indésirables graves observés, tant dans le groupe placebo que dans le groupe **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

### **Syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C)**

#### ***Réactions indésirables courantes***

Les données ci-dessous illustrent l'exposition à **CONSTELLA<sup>MD</sup>** de 1 605 adultes atteints d'un SCI-C dans le cadre de deux essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo. Les patients ont été répartis aléatoirement en vue de recevoir un placebo ou **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, à raison de 290 mcg, une fois par jour, à jeun, jusqu'à concurrence de 26 semaines. Les caractéristiques démographiques des groupes **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et placebo étaient comparables [consulter la rubrique ESSAIS CLINIQUES].

Le tableau 1 montre l'incidence des réactions indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des patients atteints d'un SCI-C traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et à une incidence supérieure à celle observée dans les groupes placebo dans le cadre des essais de phase III contrôlés par placebo.

**Tableau 1 : Réactions indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par CONSTELLA<sup>MD</sup> et à une incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant un placebo lors de deux essais de phase III contrôlés par placebo portant sur le SCI-C**

Classe par système et organe Terme privilégié	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg/jour n = 807 (%)	Placebo n = 798 (%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	19,8	3,0
Douleur abdominale	5,1	3,3
Flatulences	4,3	1,9
Distension abdominale	2,2	1,1
Vomissements	1,7	1,3
Reflux gastro-œsophagien	1,2	0,9
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	1,5	1,4
<b>Maladies infectieuses</b>		
Gastroentérite virale	2,6	1,4

### Diarrhée

La diarrhée était la réaction indésirable le plus souvent signalée chez les patients traités par CONSTELLA<sup>MD</sup> dans l'ensemble des essais de phase III contrôlés par placebo portant sur le SCI-C. Dans ces essais, 19,8 % des patients traités par CONSTELLA<sup>MD</sup> ont signalé une diarrhée, comparativement à 3,0 % de ceux recevant un placebo. Une diarrhée grave a été signalée par 2,0 % des patients traités par CONSTELLA<sup>MD</sup>, p/r à moins de 1 % de ceux recevant un placebo; en outre, 5,3 % des patients traités par CONSTELLA<sup>MD</sup> ont abandonné l'étude en raison de la diarrhée, p/r à moins de 1 % de ceux recevant un placebo. La majorité des cas de diarrhée signalés sont apparus au cours des deux premières semaines du traitement par CONSTELLA<sup>MD</sup> [consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif].

### *Autres réactions indésirables observées au cours des études cliniques*

Les autres réactions indésirables ayant été signalées chez moins de 1 % des patients atteints du SCI-C sont énumérées ci-dessous, par système ou appareil de l'organisme :

**Affections gastro-intestinales :** Gêne abdominale, fissure anale, selles irrégulières, défécation impérieuse, éructation, incontinence fécale, décoloration des selles, selles fréquentes, douleur gastro-intestinale, bruits gastro-intestinaux anormaux, hémorragie hémorroïdaire, fissure rectale, ténésme rectal

**Infections et infestations :** Gastroentérite

**Investigations :** Diminution du taux sanguin de bicarbonate



## Constipation idiopathique chronique (CIC)

### Réactions indésirables courantes

Les données ci-dessous illustrent l'exposition à **CONSTELLA<sup>MD</sup>** de 1 275 adultes aux prises avec une CIC lors de deux essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo. Les patients ont été répartis aléatoirement en vue de recevoir soit un placebo soit **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, à raison de 145 ou de 290 mcg, une fois par jour, à jeun, pendant une période allant jusqu'à 12 semaines. Ainsi, 430 patients ont pris **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à la dose recommandée de 145 mcg, une fois par jour, alors que 422 patients ont reçu une dose de 290 mcg de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, une fois par jour. Les caractéristiques démographiques des deux groupes **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et du groupe placebo étaient comparables [consulter la rubrique ESSAIS CLINIQUES].

Le tableau 2 montre l'incidence des réactions indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des patients aux prises avec une CIC traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, à 145 ou à 290 mcg, et à une incidence supérieure à celle observée dans les groupes placebo dans le cadre des essais de phase III contrôlés par placebo.

**Tableau 2 : Réactions indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et à une incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant un placebo lors des deux essais de phase III contrôlés par placebo portant sur la CIC**

Classe par système et organe Terme privilégié	<b>CONSTELLA<sup>MD</sup></b> 145 mcg/jour n = 430 (%)	<b>CONSTELLA<sup>MD</sup></b> 290 mcg/jour n = 422 (%)	<b>CONSTELLA<sup>MD</sup></b> Les deux doses n = 852 (%)	Placebo n = 423 (%)
<b>Appareil digestif</b>				
Diarrhée	16,0	14,2	15,1	4,7
Flatulences	5,6	5,0	5,3	5,2
Douleur abdominale	4,0	4,7	4,3	3,1
Nausées	3,5	4,3	3,9	3,5
Distension abdominale	3,5	3,6	3,5	2,4
Douleur abdominale supérieure	3,0	1,2	2,1	1,7
Dyspepsie	1,9	0,7	1,3	0,7
<b>Infections et infestations</b>				
Gastroentérite virale	1,9	0,5	1,2	0,5
<b>Affections du système nerveux</b>				
Étourdissements	0,9	1,4	1,2	0,5

L'innocuité de la dose de 72 mcg a été évaluée lors d'un essai contrôlé par placebo dans le cadre duquel 1 223 patients ont été répartis aléatoirement en vue de recevoir soit **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 72 mcg, soit **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 145 mcg soit un placebo, une fois par jour pendant 12 semaines (Essai 5). Les caractéristiques démographiques des deux groupes de traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et du groupe placebo étaient comparables [consulter la rubrique ESSAIS CLINIQUES].

Le tableau 3 montre l'incidence des réactions indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des patients aux prises avec une CIC traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, à 72 ou à 145 mcg, et à une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par placebo dans le cadre de l'essai 5.

**Tableau 3 : Réactions indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par l'une ou l'autre des doses de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et à une incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant un placebo lors de l'essai 5**

Classe par système et organe Terme privilégié	CONSTELLA <sup>MD</sup> 72 mcg/jour n = 411 (%)	CONSTELLA <sup>MD</sup> 145 mcg/jour n = 411 (%)	Placebo n = 401 (%)
<b>Appareil digestif</b>			
Diarrhée	19,2	22,1	7,0
Distension abdominale	2,2	1,2	0,5
Flatulences	1,5	0,7	1,2
<b>Infections et infestations</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	1,5	1,5	1,2
Sinusite	1,0	1,9	0,2
Rhinopharyngite	0,5	1,5	0,5

### Diarrhée

La diarrhée était la réaction indésirable le plus souvent signalée chez les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** dans l'ensemble des essais de phase III contrôlés par placebo portant sur la CIC. Une diarrhée grave a été signalée par moins de 1 % de tous les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 72 mcg (Essai 5) et par 1,6 % (Essai 3 et 4) et 2,4 % (Essai 5) à 145 mcg p/r à moins de 1 % de ceux recevant un placebo (Essai 3 et 4 ; Essai 5). La majorité des cas de diarrhée signalés sont apparus au cours des deux premières semaines du traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** [consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif].

### *Autres réactions indésirables observées au cours des études cliniques*

Les autres réactions indésirables ayant été signalées chez moins de 1 % des patients aux prises avec la CIC sont énumérées ci-dessous, par système ou appareil de l'organisme :

**Affections gastro-intestinales :** Gêne abdominale, fissure anale, gêne ano-rectale, défécation impérieuse, incontinence fécale, décoloration des selles, selles fréquentes, reflux gastro-œsophagien pathologique, douleur gastro-intestinale, bruits gastro-intestinaux anormaux, hémorroïdes, selles glaireuses, proctalgie, spasme rectal

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fatigue

**Investigations :** Diminution des taux sanguins de magnésium et de potassium, baisse de la tension artérielle

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Déshydratation, hyponatrémie

**Affections du système nerveux :** Présyncope, syncope

**Affections du rein et des voies urinaires :** Azotémie

**Affections vasculaires :** Hypotension orthostatique

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

**CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide) n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur les interactions médicament-médicament. Le linaclotide et son métabolite actif ne sont pas mesurables dans le plasma à la suite de l'administration des doses recommandées en pratique clinique; ainsi, on ne s'attend pas à ce qu'il ait d'interactions médicamenteuses systémiques ni d'interactions médicamenteuses médiées par la liaison protéique plasmatique du linaclotide ou de son métabolite [consulter la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique].

Selon les résultats d'études *in vitro*, le linaclotide n'interagit pas avec le système des enzymes du cytochrome P450. En outre, le linaclotide n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp), une pompe d'efflux.

### **Interactions médicament-aliment**

Chez des sujets sains, la prise de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** immédiatement après un déjeuner riche en gras s'est traduite par des selles plus molles et plus fréquentes, comparativement à la prise du médicament à jeun; l'effet chez les patients atteints d'un SCI-C ou de CIC n'a pas été établi. Lors d'essais cliniques, on a administré **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à jeun, au moins 30 minutes avant le déjeuner [consulter la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique].

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

On n'a pas déterminé si le médicament influait sur les épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il faut expliquer aux patients que l'atténuation des symptômes intestinaux devrait se produire au cours de la première semaine du traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide), tandis que le soulagement des symptômes abdominaux peut prendre plus de temps [consulter la rubrique ESSAIS CLINIQUES]. Le médecin doit évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.

Les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** qui présentent une diarrhée grave doivent cesser de prendre le médicament et consulter leur médecin [consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif].

On ne s'attend pas à ce qu'une dose quotidienne supérieure à 145 mcg soit plus efficace dans le traitement de la CIC.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **Syndrome du côlon irritable avec constipation**

La dose recommandée de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** est de 290 mcg par voie orale, une fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée [consulter la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique].

#### **Constipation idiopathique chronique**

La dose recommandée de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** est de 145 mcg par voie orale, une fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée [consulter la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique]. Une dose de 72 mcg peut être utilisée selon le tableau clinique de chaque personne ou la réponse à la dose de départ.

### **Populations particulières**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale [consulter la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières].

**Enfants (< 18 ans) :** CONSTELLA<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans et n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 6 à 18 ans [consulter les rubriques CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, et TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction et le développement].

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie une dose, il doit omettre cette dose. Il ne doit pas prendre deux gélules pour pallier la dose oubliée. Il doit attendre au moment prévu de la prise de la prochaine dose et prendre la dose habituelle, à jeun.

### **Administration**

Les gélules de CONSTELLA<sup>MD</sup> doivent être prises par voie orale, une fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée. Les gélules doivent être avalées entières et ne doivent pas être croquées. Chez les patients adultes ayant des difficultés à les avaler, les gélules peuvent être prises dans la compote de pomme ou de l'eau. Saupoudrer les granules de CONSTELLA<sup>MD</sup> sur d'autres aliments mous ou dans tout autre liquide n'a pas été testé.

Pour administration dans le compote de pommes :

- Mettre une cuillerée de compote de pommes à la température ambiante dans un récipient propre.
- Ouvrir la gélule.
- Saupoudrer tout le contenu (granules) sur la compote de pommes.
- Consommer le contenu immédiatement. Ne pas mâcher les granules. Ne pas garder la compote de pommes et les granules pour utilisation plus tard.

Pour administration dans de l'eau :

- Verser environ 30 mL d'eau en bouteille à la température ambiante dans une tasse propre.
- Ouvrir la gélule.
- Saupoudrer tout le contenu (granules) dans l'eau.
- Agiter doucement les granules et l'eau pendant au moins 20 secondes.
- Avaler immédiatement le mélange d'eau et de granules.
- Ajouter un autre 30 mL d'eau aux granules qui restent dans la tasse, agiter pendant 20 secondes et avaler immédiatement.
- Ne pas conserver le mélange d'eau et de granules pour utilisation plus tard.

Remarque : Le médicament recouvre la surface des granules et se dissoudra dans l'eau. Les granules resteront visibles et ne se dissoudront pas. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de

consommer toutes les granules pour obtenir la dose complète.

Pour administration nasogastrique ou alimentation entérale :

- Ouvrir la gélule et verser les granules avec 30 mL d'eau en bouteille, à la température ambiante dans un récipient propre.
- Mélanger en agitant doucement les granules pendant au moins 20 secondes.
- Prélever le mélange de granules et d'eau avec une seringue à embout cathéter de taille appropriée et vider le contenu de cette seringue dans le tube en appliquant une pression rapide et régulière (10 mL / 10 secondes).
- Après avoir administré le mélange de granules et d'eau, rincer le tube nasogastrique / gastrique avec un minimum de 10 mL d'eau.
- Ajouter un autre 30 mL d'eau à la tasse et répéter le processus.
- Utiliser le mélange d'eau et de granules immédiatement. Ne pas conserver le mélange pour utilisation plus tard.

Remarque : Il n'est pas nécessaire d'injecter toutes les granules dans le tube pour obtenir la dose complète.

Le premier repas de la journée peut être consommé 30 minutes après l'administration de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.

## **SURDOSAGE**

L'expérience relative au surdosage de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide) est limitée. Au cours du programme de développement clinique de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, des doses uniques de 2 897 mcg ont été administrées à 22 volontaires sains; le profil d'innocuité chez ces sujets était comparable à celui observé dans l'ensemble de la population traitée par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, la diarrhée étant la réaction indésirable le plus souvent signalée.

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est un trouble de l'intestin fonctionnel caractérisé par une douleur et une gêne abdominales associées à un dérèglement de la défécation. Ce trouble peut être d'intensité légère à grave et est associé à une détérioration de la qualité de vie. La cause et la physiopathologie du SCI sont mal comprises et semblent découler de multiples facteurs combinant une hypersensibilité viscérale, une alternance de la motilité gastro-intestinale (GI) et des facteurs psychosociaux. Le traitement du SCI vise le soulagement des symptômes abdominaux (c.-à-d. douleur et gêne abdominales et ballonnements), la normalisation de la défécation et l'amélioration de la qualité de vie.

La constipation idiopathique chronique (CIC) est un trouble GI fonctionnel. Les patients aux prises avec une CIC signalent de nombreux symptômes intestinaux et abdominaux, notamment des efforts à la défécation, des gaz, des selles dures, une gêne abdominale, des selles peu fréquentes, des ballonnements, une sensation d'évacuation incomplète et une douleur abdominale. Le traitement de la CIC vise la normalisation de la fréquence et de la consistance des selles, ainsi que le soulagement des symptômes abdominaux habituellement associés à cette affection.

### **Mode d'action**

Le linaclotide, un peptide synthétique de 14 acides aminés, est un agoniste puissant et sélectif de la guanylate cyclase de type C (GC-C) ayant une activité sécrétoire et analgésique au niveau viscéral. Ce premier peptide actif par voie orale a une parenté structurale avec les peptides de la famille des guanylines, qui participent à la régulation de l'homéostasie liquidienne et de la fonction intestinale du tractus GI. Le linaclotide et son métabolite actif se lient tous deux à la GC-C et agissent localement sur la surface luminale de l'épithélium intestinal. L'activation de la GC-C entraîne une augmentation des concentrations intracellulaires et extracellulaires de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'élévation de la GMPc intracellulaire stimule la sécrétion de chlorure et de bicarbonate dans la lumière intestinale par l'activation du canal ionique du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (protéine CFTR), ce qui entraîne une augmentation des liquides intestinaux et une accélération du transit. Le linaclotide s'est avéré capable à la fois d'accélérer le transit GI et de réduire la douleur intestinale. On croit que la réduction de la douleur viscérale induite par le linaclotide est attribuable à une augmentation de la GMPc extracellulaire, qui décroît l'activité des nerfs sensibles aux stimuli douloureux.

### **Pharmacodynamie**

Bien que les effets pharmacologiques de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules du linaclotide) chez les humains n'aient pas été entièrement évalués, dans les études cliniques, **CONSTELLA<sup>MD</sup>** a accéléré le transit intestinal, amolli les selles et augmenté la fréquence de ces dernières.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Administré par voie orale, **CONSTELLA<sup>MD</sup>** est très peu absorbé et présente une faible disponibilité systémique. Les concentrations plasmatiques de linaclotide et de son métabolite actif étaient inférieures à la limite de quantification après l'administration orale de doses de 145 et de 290 mcg. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques standard comme l'aire sous la courbe (ASC), la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) ne peuvent pas être calculés.

**Distribution :** Les concentrations plasmatiques de linaclotide après l'administration de doses thérapeutiques par voie orale n'étant pas mesurables, la distribution du médicament dans les tissus devrait être minime.

**Métabolisme :** Le linaclotide est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal en son principal métabolite actif par la perte du fragment de tyrosine terminal. Le linaclotide et son métabolite

actif sont tous deux dégradés par protéolyse dans la lumière intestinale en plus petits fragments de peptides et d'acides aminés naturels.

**Excrétion :** Après l'administration quotidienne de 290 mcg de linaclotide pendant sept jours, le taux moyen de peptides actifs récupérés dans les échantillons de selles de sujets à jeun ou ayant consommé de la nourriture était en moyenne d'environ 5 % chez les sujets à jeun et d'environ 3 % chez les sujets ayant consommé des aliments; le médicament était presque entièrement excrété sous forme de métabolite actif.

**Interaction avec les aliments :** Lors d'une étude croisée avec permutation, 18 sujets sains ont reçu **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à raison de 290 mcg pendant sept jours, à jeun et après avoir consommé de la nourriture. On n'a détecté dans le plasma ni le linaclotide ni son métabolite actif. La prise de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** immédiatement après un déjeuner riche en gras s'est traduite par des selles plus molles et plus fréquentes, comparativement à la prise du médicament à jeun. Lors des essais cliniques, on a administré **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à jeun, au moins 30 minutes avant le déjeuner.

### **Populations et affections particulières**

**Enfants (< 18 ans) :** Le linaclotide étant rarement décelable dans le plasma, on n'a mené aucune étude clinique visant à déterminer les effets de l'âge sur la pharmacocinétique clinique du linaclotide. **CONSTELLA<sup>MD</sup>** est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans et n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 6 à 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** chez les enfants n'ont pas été établies [consulter les rubriques CONTRE-INDICATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction et le développement].

**Personnes âgées :** Aucune étude clinique n'a été menée en vue de déterminer les effets de l'âge sur la pharmacocinétique de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**. Prière de consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, pour les renseignements concernant les patients âgés de 65 ans et plus.

**Sexe :** Aucune étude clinique n'a été menée en vue de déterminer les effets du sexe sur la pharmacocinétique de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**. Le sexe ne devrait pas influencer sur la pharmacocinétique de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.

**Insuffisance hépatique :** On n'a pas précisément étudié **CONSTELLA<sup>MD</sup>** chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur le métabolisme ou l'élimination du médicament mère ou de son métabolite, puisque le linaclotide a une faible disponibilité systémique à la suite de son administration par voie orale et qu'il est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal.

**Insuffisance rénale :** On n'a pas précisément étudié **CONSTELLA<sup>MD</sup>** chez des patients atteints d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale ne devrait pas influencer sur l'élimination du médicament mère ou de son métabolite, puisque le linaclotide a une faible disponibilité systémique à la suite de son administration par voie orale et qu'il est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal.



## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante (de 15 à 25 °C).

Garder **CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide) dans son contenant original. Ne pas subdiviser ni remballer. Protéger de l'humidité. Laisser le dessiccateur dans le contenant. Conserver les flacons hermétiquement fermés, dans un endroit sec.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide) est constitué de granules recouvertes de linaclotide dans une gélule de gélatine dure. **CONSTELLA<sup>MD</sup>** est offert en gélules à 72 mcg, à 145 ou à 290 mcg pour l'administration orale.

Gélules à 72 mcg : chaque gélule à 72 mcg blanche ou blanc cassé en gélatine dure et opaque comporte l'impression « FL 72 » en gris. Offert en flacons de 4 ou 30 gélules.

Gélules à 145 mcg : chaque gélule à 145 mcg blanche ou blanc cassé en gélatine dure et opaque comporte l'impression « FL 145 » en gris. Offert en flacons de 4 ou 30 gélules.

Gélules à 290 mcg : chaque gélule à 290 mcg blanche ou blanc cassé en gélatine dure et opaque comporte l'impression « FL 290 » en gris. Offert en flacons de 4 ou 30 gélules.

### **Composition :**

Les ingrédients inactifs des gélules **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 145 mcg et à 290 mcg comprennent : cellulose microcristalline, chlorure de calcium dihydraté, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, hypromellose, L-leucine, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir.

Les ingrédients inactifs des gélules **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 72 mcg comprennent : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, chlorure de calcium dihydraté, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, L-histidine oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

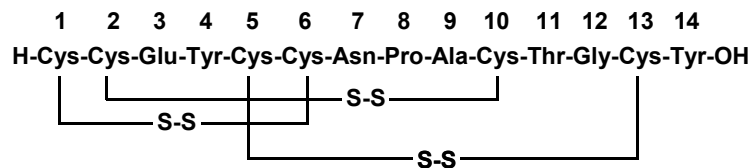
Dénomination commune : Linacotide

Nom chimique : L-cystéinyl-L-cystéinyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-cystéinyl-L-cystéinyl-L-asparaginyll-L-prolyl-L-alanyl-L-cystéinyl-L-thréonyl-glycyl-L-cystéinyl-L-tyrosine, (1-6), (2-10), (5-13)-tris (disulfide) cyclique

Formule moléculaire :  $C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$

Masse moléculaire : 1 526,8

Formule développée : Le linacotide est un peptide de 14 acides aminés dont la séquence



est la suivante :

Propriétés physicochimiques : Le linacotide est une poudre amorphe blanche ou blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'eau et dans une solution aqueuse de chlorure de sodium (à 0,9 %).

## ESSAIS CLINIQUES

### Syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C)

#### Données démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** (capsules de linaclotide) dans le traitement du SCI-C a été établie à l'occasion de deux essais multicentriques à double insu, à répartition aléatoire et contrôlés par placebo menés chez des adultes (Essais 1 et 2). Au total, 800 patients lors de l'Essai 1 et 804 patients lors de l'Essai 2 ont reçu un traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg ou un placebo, une fois par jour, dans le cadre de ces études d'évaluation de l'efficacité. Le tableau 4 résume la méthodologie des essais et les caractéristiques démographiques des patients. Dans ces deux essais pivots, 77 % des patients étaient de race blanche, 19 %, de race noire et 12 %, d'origine hispanique.

**Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques appuyant l'efficacité de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** dans le traitement du SCI-C (population en intention de traiter [ITT]).**

N° de l'essai	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie orale	Sujets de l'étude (N) [Femmes/Hommes (F/H)]	Âge moyen (intervalle)	Caractéristiques moyennes au début de l'étude
1	12 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo Plus Période de sevrage à répartition aléatoire (SRA) de 4 semaines	<b>CONSTELLA<sup>MD</sup></b> 290 mcg, 1 fois/jour	N = 800 [F = 724; H = 76]	43,5 (de 18 à 84)	EFSC/sem. : 0,2 (de 0,0 à 2,9)  Douleur abdominale <sup>a</sup> (min., max.) : 5,6 (de 2,8 à 10)
2	26 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo	<b>CONSTELLA<sup>MD</sup></b> 290 mcg, 1 fois/jour	N = 804 [F = 720; H = 84]	44,3 (de 18 à 87)	EFSC/sem. : 0,2 (de 0,0 à 2,9)  Douleur abdominale <sup>a</sup> (min., max.) : 5,6 (de 2,9 à 10)

<sup>a</sup> Score de la douleur abdominale selon une échelle numérique de 11 points (0 = aucune douleur, 10 = douleur très intense)

EFSC = émission fécale spontanée et complète

Tous les patients répondaient aux critères de Rome II pour le SCI et devaient, durant la période de 2 semaines du début de l'étude, répondre aux critères suivants :

- score moyen de la douleur abdominale d'au moins 3 sur une échelle numérique de 0 à 10;
- moins de 3 émissions fécales spontanées et complètes (EFSC) par semaine (une EFSC est une émission fécale spontanée [EFS] associée à une sensation d'évacuation complète; une EFS est une émission fécale se produisant sans l'usage d'un laxatif);
- cinq EFS ou moins par semaine.

La méthodologie des essais était identique durant les 12 premières semaines, puis ne différait par la suite que dans la mesure où l'Essai 1 comportait une période de sevrage à répartition aléatoire (SRA) de 4 semaines, alors que l'Essai 2 se poursuivait pendant 14 semaines additionnelles (pour un total de 26 semaines) de traitement à double insu. Au cours des essais, les patients pouvaient continuer à prendre des doses stables d'agents mucilagineux ou de laxatifs émoullissants, mais ne pouvaient pas prendre de bismuth, d'agents prokinétiques ni d'autres traitements contre le SCI-C, y compris les laxatifs (à l'exception du bisacodyl, le médicament de secours spécifié dans le protocole).

### Résultats des études

L'efficacité de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** a été évaluée en fonction des analyses de l'ensemble des patients ayant obtenu une réponse (principaux critères d'évaluation) et des analyses des variations par rapport au début de l'étude (critères d'évaluation secondaires). Les résultats relatifs aux critères d'évaluation provenaient des renseignements fournis quotidiennement par les patients dans des carnets électroniques, par l'intermédiaire d'un système de réponse vocale interactif.

#### Principaux critères d'évaluation

Les 4 principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient fondés sur la réponse du patient pendant au moins 9 des 12 premières semaines de traitement ou pendant au moins 6 des 12 premières semaines de traitement. Dans le cas du critère d'évaluation principal de la réponse combinée pendant 9 semaines sur 12, le patient devait présenter une réduction d'au moins 30 % de la douleur abdominale moyenne par rapport au début de l'étude, au moins 3 EFSC et une augmentation d'au moins 1 EFSC par rapport au début de l'étude, tous au cours de la même semaine, pendant au moins 9 des 12 premières semaines de traitement. Chacun des deux composants du critère d'évaluation de la réponse combinée au cours de 9 des 12 semaines, soit la douleur abdominale et les EFSC, était également un critère d'évaluation principal.

Dans le cas du critère d'évaluation principal de la réponse combinée pendant 6 semaines sur 12, le patient devait présenter une réduction d'au moins 30 % de la douleur abdominale moyenne par rapport au début de l'étude et une augmentation d'au moins 1 EFSC par rapport au début de l'étude, tous au cours de la même semaine, pendant au moins 6 des 12 premières semaines de traitement. Les patients ne devaient pas nécessairement avoir au moins 3 EFSC par semaine pour être considérés comme ayant obtenu une réponse dans le cadre de cette analyse.

Lors des deux essais pivots (Essais 1 et 2), **CONSTELLA<sup>MD</sup>** a démontré des bienfaits statistiquement supérieurs, comparativement au placebo, en ce qui concerne le principal critère d'évaluation de l'efficacité du traitement du SCI-C. Dans les deux essais, la proportion de patients ayant obtenu une réponse avec **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg était statistiquement supérieure à celle du groupe placebo. Les principaux résultats concernant l'efficacité sont illustrés au tableau 5.

**Tableau 5 : Principaux résultats de l'efficacité de CONSTELLA<sup>®</sup> dans le traitement du SCI-C (population en ITT)**

Principaux critères d'évaluation de la réponse	Essai n° 1			Essai n° 2		
	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 405)	Placebo (N = 39 5)	Différence entre les traitements [IC à 95 %]	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 401)	Placebo (N = 403 )	Différence entre les traitements [IC à 95 %]
Réponse combinée, 9 des 12 sem. (douleur abdominale et EFSC)	12,1 % <sup>b</sup>	5,1 %	7,0 % [de 3,2 à 10,9 %]	12,7 <sup>c</sup>	3,0 %	9,7 % [de 6,1 à 13,4 %]
Réponse sur le plan des EFCS (≥ 3 EFSC et augmentation ≥ 1 EFSC, p/r aux valeurs de départ)	19,5 <sup>c</sup>	6,3 %	13,2 % [de 8,6 à 17,7 %]	18,0 <sup>c</sup>	5,0 %	13,0 % [de 8,7 à 17,3 %]
Réponse relative à la douleur abdominale (réduction ≥ 30 %)	34,3 % <sup>a</sup>	27,1 %	7,2 % [de 0,9 à 13,6 %]	38,9 % <sup>c</sup>	19,6 %	19,3 % [de 13,2 à 25,4 %]
Réponse combinée, 6 des 12 sem. (douleur abdominale et EFSC)	33,6 % <sup>c</sup>	21,0 %	12,6 % [de 6,5 à 18,7 %]	33,7 % <sup>c</sup>	13,9 %	19,8 % [de 14,0 à 25,5 %]
<sup>a</sup> $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup> $p < 0,001$ ; <sup>c</sup> $p < 0,0001$ Remarque : Analyses fondées sur les 12 premières semaines de traitement des Essais 1 et 2 IC = intervalle de confiance, EFSC = émission fécale spontanée et complète						

#### Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires comportaient l'analyse à la fois de la réponse et des variations, par rapport au début de l'étude. Les critères d'évaluation de la réponse étaient fondés sur la réponse du patient concernant les EFSC hebdomadaires ou la douleur abdominale pendant au moins 6 des 12 premières semaines de traitement. Dans le cas du critère d'évaluation de la réponse relative aux EFSC pendant 6 semaines sur 12, le patient devait présenter une augmentation d'au moins 1 EFSC, par rapport au début de l'étude, pendant au moins 6 des 12 premières semaines de traitement. Dans le cas du critère d'évaluation de la réponse relative à la douleur abdominale, le patient devait présenter une réduction d'au moins 30 % de la douleur abdominale moyenne, par rapport au début de l'étude.

Les critères d'évaluation secondaires concernant les variations observées du début de l'étude jusqu'à la semaine 12 portaient sur la fréquence des EFSC et des EFS, la consistance des selles, l'intensité des efforts, la douleur abdominale à son paroxysme, la gêne abdominale, les ballonnements et le pourcentage de jours exempts de douleur abdominale.

Lors des Essais 1 et 2, en ce qui concerne les critères d'évaluation des EFSC et de la douleur abdominale pendant 6 semaines sur 12, un nombre statistiquement supérieur de patients recevant CONSTELLA<sup>MD</sup> à 290 mcg ont obtenu une réponse, par rapport à ceux recevant un placebo (tableau 6).

**Tableau 6 : Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité de CONSTELLA<sup>®</sup> dans le traitement du SCI-C (critères d'évaluation de la réponse pendant 6 semaines sur 12, population en ITT)**

Critères d'évaluation secondaires de la réponse	Essai n° 1			Essai n° 2		
	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 405)	Placebo (N = 395)	Différence entre les traitements (%) [IC à 95 %]	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 401)	Placebo (N = 403)	Différence entre les traitements (%) [IC à 95 %]
Réponse relative aux EFSC (augmentation ≥ 1 EFSC, p/r aux valeurs de départ)	48,6 % <sup>c</sup>	29,6 %	19,0 % [de 12,4 à 25,7 %]	47,6 % <sup>c</sup>	22,6 %	25,1 % [de 18,7 à 31,4 %]
Réponse relative à la douleur abdominale (réduction ≥ 30 % de la douleur abdominale)	50,1 % <sup>b</sup>	37,5 %	12,7 % [de 5,8 à 19,5 %]	48,9 % <sup>c</sup>	34,5 %	14,4 % [de 7,6 à 21,1 %]
<sup>a</sup> $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup> $p < 0,001$ ; <sup>c</sup> $p < 0,0001$ Remarque : Analyses fondées sur les 12 premières semaines de traitement des Essais 1 et 2 EFSC = émission fécale spontanée et complète, IC = intervalle de confiance						

En ce qui concerne les critères relatifs aux variations par rapport au début de l'étude, les patients qui recevaient CONSTELLA<sup>MD</sup> à 290 mcg dans les deux essais ont obtenu des améliorations statistiquement supérieures à celles des patients recevant le placebo, tant sur le plan des symptômes abdominaux (douleur, gêne et ballonnements) qu'intestinaux (intensité des efforts, fréquence et consistance des selles) (tableau 7). Dans une analyse des données groupées des Essais 1 et 2, 67 % des patients traités par CONSTELLA<sup>MD</sup> ont eu une EFS dans les 24 heures suivant la prise de leur première dose, contre 42 % des patients recevant un placebo ( $p < 0,0001$ ).

**Tableau 7 : Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité de CONSTELLA® dans le traitement du SCI-C (variation moyenne p/r au début de l'étude, population en ITT)**

Paramètre sur 12 semaines	Essai n° 1			Essai n° 2		
	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 405)	Placebo (N = 395)	DMMC [IC à 95 %]	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 401)	Placebo (N = 403)	DMMC [IC à 95 %]
EFSC/sem.	2,3 <sup>c</sup>	0,7	1,6 (de 1,2 à 1,9)	2,2 <sup>c</sup>	0,7	1,5 (de 1,2 à 1,9)
EFS/sem.	3,9 <sup>c</sup>	1,1	2,8 (de 2,3 à 3,2)	4,0 <sup>c</sup>	1,3	2,7 (de 2,3 à 3,2)
Consistance des selles (score à l'échelle de Bristol)	2,1 <sup>c</sup>	0,7	1,4 (de 1,3 à 1,6)	1,9 <sup>c</sup>	0,6	1,3 (de 1,1 à 1,5)
Intensité des efforts (échelle ordinaire de 5 points)	-1,3 % <sup>c</sup>	-0,7	-0,7 (de -0,8 à -0,5)	-1,2 <sup>c</sup>	-0,7	-0,6 (de -0,7 à -0,5)
Douleur abdominale à son paroxysme (EN de 11 points)	-1,9 <sup>c</sup>	-1,1	-0,7 (de -1,0 à -0,5)	-1,9 <sup>c</sup>	-1,1	-0,8 (de -1,0 à -0,5)
Gêne abdominale (EN de 11 points)	-2,0 <sup>c</sup>	-1,2	-0,7 (de -1,0 à -0,5)	-1,9 <sup>c</sup>	-1,1	-0,8 (de -1,1 à -0,6)
Ballonnements (EN de 11 points)	-1,9 <sup>c</sup>	-1,1	-0,8 (de -1,1 à -0,6)	-1,9 <sup>c</sup>	-1,0	-0,9 (de -1,1 à -0,6)
Pourcentage de jours exempts de douleur abdominale	9,8 <sup>a</sup>	5,3	4,5 (de 1,9 à 7,2)	10,5 <sup>b</sup>	4,8	5,7 (de 2,9 à 8,5)

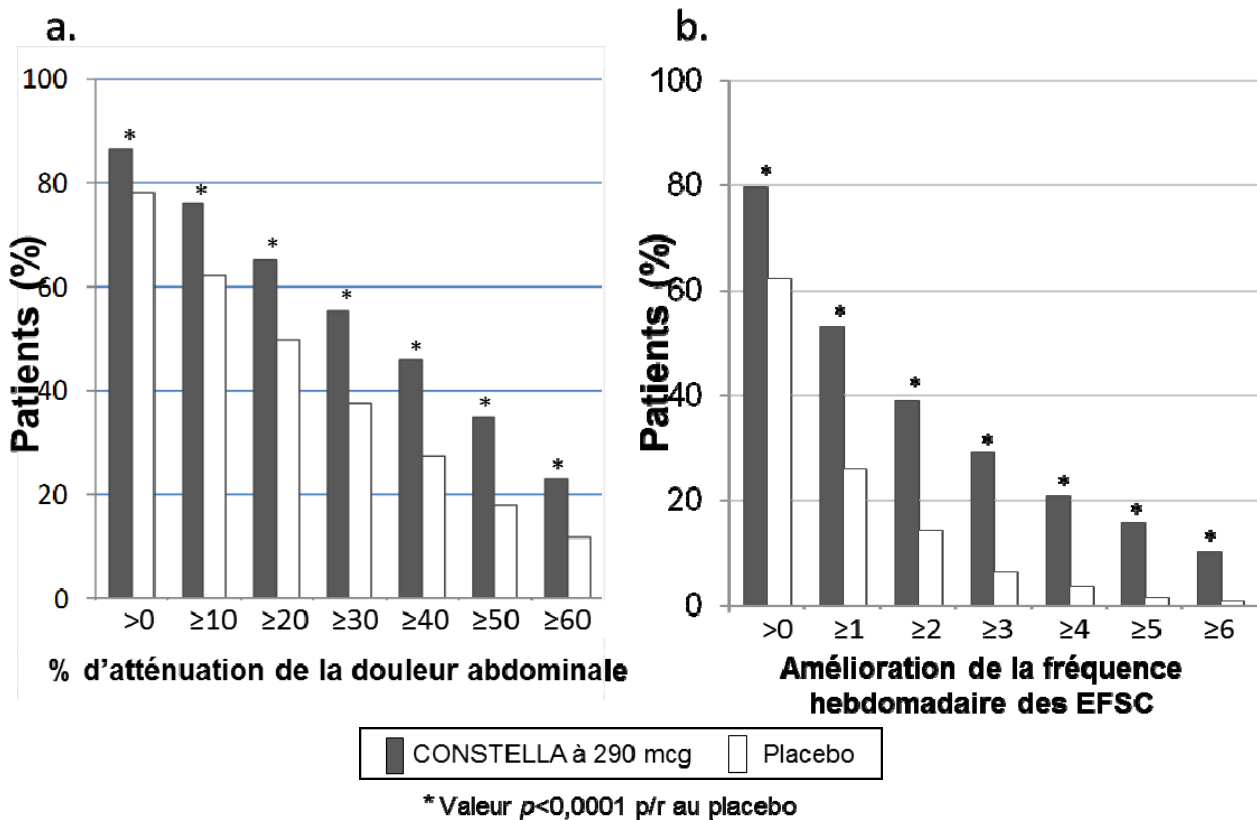
<sup>a</sup>  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,0001$   
Remarque : Analyses fondées sur les 12 premières semaines de traitement des Essais 1 et 2  
DMMC = différence moyenne selon la méthode des moindres carrés, EFS = émission fécale spontanée,  
EFSC = émission fécale spontanée et complète, EN = échelle numérique, IC = intervalle de confiance

Au cours des 12 premières semaines des périodes de traitement des deux essais, on a observé une atténuation de la douleur abdominale et une amélioration de la fréquence des EFSC par rapport au début de l'étude. En ce qui concerne la variation du score à l'échelle de 11 points d'évaluation de la douleur abdominale par rapport au début de l'étude, **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg a commencé à se distinguer du placebo dès la première semaine. L'effet maximal a été observé pendant les semaines 6 à 9 et s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude. À la semaine 12, la différence moyenne entre le traitement et le placebo, en ce qui a trait au score d'évaluation de la douleur, était d'environ 1,0 point dans les deux essais (sur une échelle de 11 points).

L'effet maximal sur la fréquence des EFSC a été atteint pendant la première semaine. En ce qui concerne la variation à la semaine 12 de la fréquence des EFSC par rapport au début de l'étude, la différence entre le placebo et **CONSTELLA<sup>MD</sup>** était d'environ 1,5 EFSC par semaine dans les deux essais.

On a analysé les proportions de patients ayant satisfait aux critères de réponse concernant l'accroissement des taux d'atténuation de la douleur abdominale et d'amélioration des EFSC à la semaine 12, par rapport au début de l'étude. Dans chaque cas, une proportion statistiquement supérieure de patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg a satisfait au critère de réponse, comparativement aux patients ayant reçu un placebo (figure 1).

**Figure 1 :** Pourcentage de patients présentant des améliorations précisées sur le plan (a) de la douleur abdominale et (b) des EFSC pendant les 12 premières semaines de traitement du SCI-C (Essais 1 et 2, population en ITT regroupée)

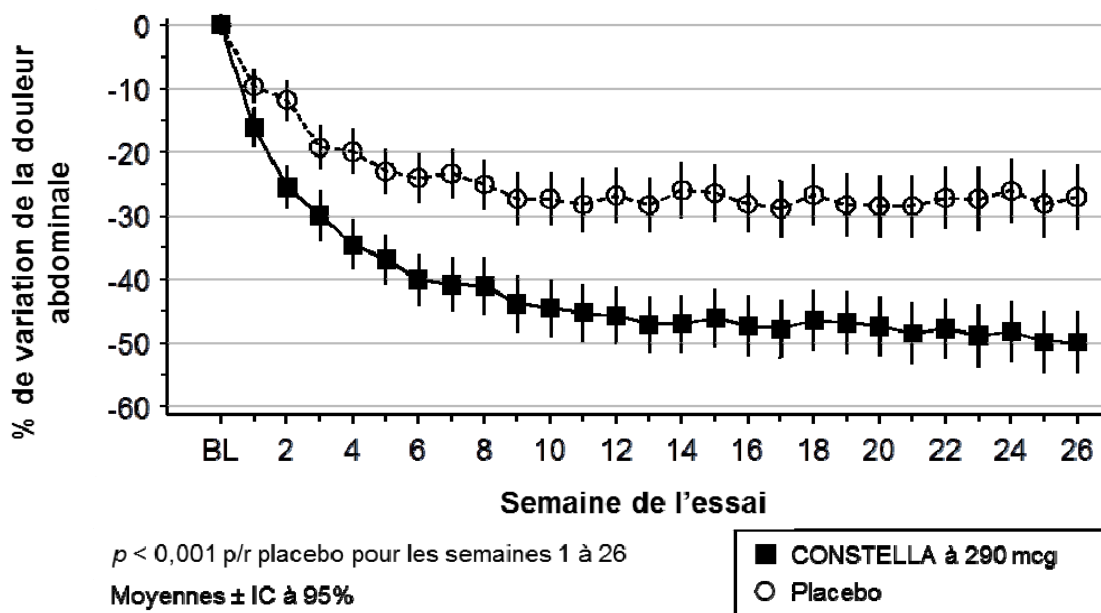


EFSC = émission fécale spontanée et complète

La figure 2 illustre les résultats relatifs à l'atténuation de la douleur abdominale (% de variation par rapport au début de l'étude) durant chacune des 26 semaines de traitement de l'Essai 2. **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg a démontré une distinction statistiquement significative, par rapport au placebo, qui était présente à la fin de la première semaine et qui s'est maintenue durant les 26 semaines de la période de traitement ( $p < 0,001$  lors de toutes les évaluations au cours de la période de traitement). Des résultats semblables ont été observés sur le plan de l'amélioration de la fréquence des EFSC pendant toute la période de traitement de 26 semaines. L'effet maximal sur la fréquence des EFSC a été atteint à la semaine 1, mais l'effet sur la douleur abdominale a continué de s'accroître jusqu'aux semaines 6 à 8.



**Figure 2 : Essai 2 – Pourcentage moyen d’atténuation de la douleur abdominale par semaine sur une période de 26 semaines de traitement du SCI-C**



IC = intervalle de confiance, BL = Début de l'étude

Pendant la période de sevrage à répartition aléatoire de 4 semaines de l'Essai 1, les patients qui avaient reçu **CONSTELLA<sup>MD</sup>** au cours de la période de traitement de 12 semaines ont été répartis aléatoirement afin de recevoir un placebo ou de poursuivre leur traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg. Chez les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** qui ont été choisis au hasard pour recevoir ensuite un placebo, la fréquence des EFSC et l'intensité de la douleur abdominale sont revenues à leurs valeurs initiales en une semaine, sans signe d'effet de « rebond », comparativement au début de l'étude. Les patients qui ont poursuivi leur traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** ont maintenu leur réponse au traitement durant les 4 semaines supplémentaires. Les patients qui avaient reçu un placebo et qui sont ensuite passés à **CONSTELLA<sup>MD</sup>** ont présenté une augmentation de la fréquence des EFSC et atténuation de la douleur abdominale semblables à celles observées chez les patients ayant reçu **CONSTELLA<sup>MD</sup>** durant la période de traitement.

#### Évaluation de la qualité de vie

Le questionnaire sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable (IBS-QoL) a servi à évaluer l'incidence du SCI sur la qualité de vie des patients lors des essais pivots de phase III. Le questionnaire IBS-QoL évaluait huit dimensions – dysphorie, interférence avec les activités, image corporelle, préoccupation relative à la santé, évitement alimentaire, réaction sociale, activité sexuelle et relations – sur une échelle de 0 à 100. Une analyse des données groupées des résultats au questionnaire IBS-QoL à la semaine 12 a révélé qu'une proportion supérieure de patients qui recevaient **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg présentaient une réponse au traitement,

comparativement au placebo, en ce qui concerne le score total et les scores aux huit sous-échelles ( $p < 0,05$  pour tous les scores). Le tableau 8 donne un aperçu des résultats des patients des Essais 1 et 2 ayant présenté une réponse, en fonction du score au questionnaire IBS-QoL.

**Tableau 8 : Résultats relatifs à la qualité de vie pour CONSTELLA® dans le traitement du SCI-C (analyse des patients ayant présenté une réponse, population en ITT regroupée)**

Paramètre du questionnaire IBS-QoL	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg N = 805	Placebo N = 797	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg N = 805	Placebo N = 797
	% de patients ayant obtenu une amélioration $\geq 10$ points		% de patients ayant obtenu une amélioration $\geq 14$ points	
Score global au questionnaire IBS-QoL	64,3 % <sup>d</sup>	52,5 %	53,8 % <sup>d</sup>	39,0 %
Dysphorie	62,0 % <sup>b</sup>	53,6 %	56,2 % <sup>d</sup>	45,7 %
Image corporelle	71,7 % <sup>d</sup>	59,5 %	62,1 % <sup>d</sup>	43,2 %
Préoccupation relative à la santé	67,6 % <sup>d</sup>	56,1 %	67,6 % <sup>d</sup>	56,1 %
Évitement alimentaire	57,4 % <sup>d</sup>	46,6 %	57,4 % <sup>d</sup>	46,6 %
Réaction sociale	52,5 % <sup>b</sup>	44,5 %	42,4 % <sup>c</sup>	32,9 %
Activité sexuelle	54,2 % <sup>c</sup>	44,4 %	37,9 % <sup>d</sup>	26,9 %
Relations	41,6 % <sup>b</sup>	34,7 %	41,6 % <sup>b</sup>	34,7 %
Interférence avec les activités	54,7 % <sup>a</sup>	48,5 %	47,5 % <sup>b</sup>	39,0 %

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>d</sup>  $p < 0,0001$  (p/r au placebo, test de CMH)  
IBS-QoL = questionnaire sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable

## Constipation idiopathique chronique (CIC)

### Données démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité de CONSTELLA<sup>MD</sup> dans le traitement de la CIC a été établie à l'occasion de deux essais multicentriques à double insu, à répartition aléatoire et contrôlés par placebo menés chez des adultes (Essais 3 et 4). Au total, 642 patients lors de l'Essai 3 et 630 patients lors de l'Essai 4 ont reçu un traitement par CONSTELLA<sup>MD</sup>, à la dose recommandée de 145 mcg ou à la dose de 290 mcg, ou un placebo, une fois par jour, dans de cadre de ces études d'évaluation de l'efficacité. Le tableau 9 résume la méthodologie des essais et les caractéristiques démographiques des patients. Dans ces deux essais pivots, 76 % des patients étaient de race blanche, 22 %, de race noire et 10 %, d'origine hispanique.

L'efficacité de la dose de 72 mcg (Essai 5) a été établie en utilisant le même critère d'évaluation de réponse globale relative aux EFSC sur 12 semaines que celui des Essais 3 et 4.

**Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques appuyant l'efficacité de CONSTELLA® dans le traitement de la CIC (population en ITT).**

N° de l'essai	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie orale	Sujets de l'étude (N) [Femmes/Hommes (F/H)]	Âge moyen (intervalle)	Caractéristiques moyennes au début de l'étude
3	12 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et avec contrôle parallèle Plus période de sevrage à répartition aléatoire (SRA) de 4 semaines	CONSTELLA <sup>MD</sup> 145 mcg ou 290 mcg 1 fois/jour	N = 642 [F = 561; H = 81]	48,0 (de 18 à 85)	EFSC/sem. : 0,3 (de 0,0 à 2,9)
4	12 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et avec contrôle parallèle	CONSTELLA <sup>MD</sup> 145 mcg ou 290 mcg 1 fois/jour	N = 630 [F = 570; H = 60]	47,6 (de 20 à 83)	EFSC/sem. : 0,3 (de 0,0 à 2,4)
5	12 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et avec contrôle parallèle	CONSTELLA <sup>MD</sup> 72 mcg ou 145 mcg 1 fois/jour	N = 1 223 [F = 942; H = 281]	46,0 (de 18 à 90)	EFSC/sem. : 0,2 (de 0,0 à 2,9)

EFSC = émission fécale spontanée et complète

Tous les patients répondaient aux critères de Rome II modifiés (Essai 3 et 4) et aux critères de Rome III (Essai 5) pour la constipation fonctionnelle. Les critères de Rome II modifiés consistaient en moins de 3 émissions fécales spontanées (EFS) par semaine et en la présence de 1 des symptômes suivants, durant au moins 12 semaines (pas nécessairement consécutives) au cours des douze derniers mois (Rome II) ou dont l'apparition a eu lieu au moins six mois avant le diagnostic (Rome III) :

- efforts dans plus de 25 % des défécations;
- selles dures ou grumeleuses dans plus de 25 % des défécations;
- sensation d'évacuation incomplète dans plus de 25 % des défécations.

Les patients devaient également avoir moins de 3 EFSC par semaine et 6 EFS ou moins par semaine durant une période initiale de 2 semaines. Les patients étaient exclus s'ils répondaient aux critères relatifs au SCI-C ou présentaient un fécalome nécessitant un traitement au service des urgences.

Les méthodologies des essais étaient identiques durant les 12 premières semaines. L'Essai 3 comportait également une période supplémentaire de sevrage à répartition aléatoire (SRA) de 4 semaines. Au cours des essais, les patients pouvaient continuer à prendre des doses stables d'agents mucilagineux ou de laxatifs émoullissants, mais ne pouvaient pas prendre de bismuth, d'agents procinétiques ni d'autres traitements contre la constipation chronique, y compris les laxatifs (à l'exception du bisacodyl, le médicament de secours spécifié dans le protocole).

## Résultats des études

### Essais 3 et 4

L'efficacité de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** a été évaluée en fonction des analyses des patients ayant obtenu une réponse (principal critère d'évaluation) et des analyses des variations par rapport au début de l'étude (critères d'évaluation secondaires). Les résultats relatifs aux critères d'évaluation provenaient des renseignements fournis quotidiennement par les patients dans des carnets électroniques, par l'intermédiaire d'un système de réponse vocale interactif.

Dans chaque essai pivot, les deux doses de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** étaient statistiquement supérieures au placebo, en ce qui a trait aux critères d'évaluation principal et secondaires; sans bienfait additionnel de la dose de 290 mcg par rapport à la dose de 145 mcg. La dose de 145 mcg est donc la dose recommandée.

#### Principal critère d'évaluation

Le principal critère d'évaluation était la proportion (%) de patients ayant eu au moins 3 EFSC et une augmentation d'au moins 1 EFSC, par rapport au début de l'étude, pendant au moins 9 des 12 semaines de la période de traitement.

Lors des deux essais pivots (Essais 3 et 4), **CONSTELLA<sup>MD</sup>** a entraîné des bienfaits statistiquement supérieurs, comparativement au placebo, pour ce qui est du principal critère d'évaluation de l'efficacité dans le traitement de la CIC. Dans les deux essais, la proportion de patients ayant obtenu une réponse relative aux EFSC était statistiquement supérieure avec **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, comparativement au placebo. Les résultats sont résumés aux tableaux 10 et 11.

**Tableau 10 : Essai 3 – Résultats du principal critère d'évaluation de l'efficacité de CONSTELLA® dans le traitement de la CIC (population en ITT)**

	Essai n° 3				
	Placebo (N = 209)	CONSTELLA <sup>MD</sup> 145 mcg (N = 217)	Différence entre les traitements [IC à 95 %]	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 216)	Différence entre les traitements [IC à 95 %]
<b>Patient ayant présenté une réponse sur le plan des EFCS (≥ 3 EFSC et augmentation ≥ 1 EFSC, p/r au début de l'étude)</b>	3,3 %	21,2 % <sup>a</sup>	17,8 % [de 11,9 à 23,8 %]	19,4 % <sup>a</sup>	16,1 % [de 10,3 à 21,9 %]
<sup>a</sup> $p < 0,0001$ EFSC = émission fécale spontanée et complète, IC = intervalle de confiance					

**Tableau 11 : Essai 4 – Résultat du principal critère d'évaluation de l'efficacité de CONSTELLA® dans le traitement de la CIC (population en ITT)**

	Essai n° 4				
	Placebo (N = 215)	CONSTELLA <sup>MD</sup> 145 mcg (N = 213)	Différence entre les traitements [IC à 95 %]	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 202)	Différence entre les traitements [IC à 95 %]
<b>Patient répondant au traitement – EFSC<sup>a,b</sup> (≥ 3 EFSC et augmentation ≥ 1 EFSC, p/r au début de l'étude)</b>	6,0 %	16,0 % <sup>a</sup>	9,9 % [de 4,1 à 15,8 %]	21,3 % <sup>b</sup>	15,2 % [de 8,8 à 21,7 %]
<sup>a</sup> $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup> $p < 0,0001$ EFSC = émission fécale spontanée et complète, IC = intervalle de confiance					

#### Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires étaient la variation, entre le début de l'étude et la semaine 12, de la fréquence des EFSC et des EFS, de la consistance des selles, de l'intensité des efforts, de la gêne abdominale, des ballonnements et de la gravité de la constipation.

Les patients qui ont reçu CONSTELLA<sup>MD</sup> dans le cadre des deux essais présentaient des améliorations significativement supérieures sur le plan statistique, comparativement à ceux recevant un placebo, de tous les critères d'évaluation secondaires, notamment la variation, du début de l'étude jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine, de la fréquence des EFSC et des EFS, de la consistance des selles (selon l'échelle de Bristol), de l'intensité des efforts, de la gêne abdominale, des ballonnements et de la gravité de la constipation (tableaux 12 et 13).

Dans les Essais 3 et 4, la fréquence des EFSC a atteint son maximum durant la semaine 1 et a également été observée au cours du reste de la période de traitement de 12 semaines. En ce qui concerne la variation moyenne de la fréquence des EFSC entre le début de l'étude et la semaine 12, la différence entre le placebo et CONSTELLA<sup>MD</sup> était d'environ 1,5 EFSC.

**Tableau 12 : Essai 3 – Résultats des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité de CONSTELLA<sup>®</sup> dans le traitement de la CIC (variation moyenne p/r au début de l'étude, population en ITT)**

Paramètre sur 12 semaines	Placebo (N = 209)	CONSTELLA <sup>MD</sup> 145 mcg (N = 217)	DMMC (IC à 95 %)	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 216)	DMMC (IC à 95 %)
EFSC/sem.	0,5	1,9 <sup>c</sup>	1,5 (de 1,0 à 1,9)	2,0 <sup>c</sup>	1,6 (de 1,2 à 2,0)
EFS/sem.	1,1	3,0 <sup>c</sup>	2,0 (de 1,4 à 2,5)	3,0 <sup>c</sup>	1,9 (de 1,4 à 2,5)
Consistance des selles*	0,6	1,9 <sup>c</sup>	1,3 (de 1,1 à 1,5)	1,8 <sup>c</sup>	1,3 (de 1,0 à 1,5)
Intensité des efforts**	- 0,5	-1,1 <sup>c</sup>	-0,6 (de -0,7 à -0,5)	-1,2 <sup>c</sup>	-0,6 (de -0,8 à -0,5)
Gêne abdominale**	-0,3	-0,5 <sup>b</sup>	-0,2 (de -0,3 à -0,1)	-0,4 <sup>a</sup>	-0,1 (de -0,2 à 0,0)
Ballonnements**	-0,2	-0,5 <sup>c</sup>	-0,2 (de -0,3 à -0,1)	-0,4 <sup>a</sup>	-0,2 (de -0,3 à -0,1)
Gravité de la constipation**	-0,3	-0,9 <sup>c</sup>	-0,6 (de -0,8 à -0,5)	-0,8 <sup>c</sup>	-0,5 (de -0,7 à -0,4)

<sup>a</sup>  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,0001$   
\* Score à l'échelle de Bristol, \*\* Échelle ordinale de 5 points  
DMMC = différence moyenne selon la méthode des moindres carrés, EFS = émission fécale spontanée, EFSC = émission fécale spontanée et complète, IC = intervalle de confiance

**Tableau 13 : Essai 4 – Résultats des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité de CONSTELLA® dans le traitement de la CIC (variation moyenne p/r au début de l'étude, population en ITT)**

Paramètre sur 12 semaines	Placebo (N = 215)	CONSTELLA <sup>MD</sup> 145 mcg (N = 213)	DMMC (IC à 95 %)	CONSTELLA <sup>MD</sup> 290 mcg (N = 202)	DMMC (IC à 95 %)
EFSC/sem.	0,6	2,0 <sup>b</sup>	1,4 (de 0,9 à 1,9)	2,7 <sup>b</sup>	2,0 (de 1,5 à 2,6)
EFS/sem.	1,1	3,4 <sup>b</sup>	2,3 (de 1,7 à 3,0)	3,7 <sup>b</sup>	2,6 (de 1,9 à 3,2)
Consistance des selles*	0,6	1,8 <sup>b</sup>	1,3 (de 1,0 à 1,5)	2,0 <sup>b</sup>	1,4 (de 1,2 à 1,7)
Intensité des efforts**	-0,6	-1,1 <sup>b</sup>	-0,6 (de -0,7 à -0,4)	-1,2 <sup>b</sup>	-0,7 (de -0,8 à -0,5)
Gêne abdominale**	-0,3	-0,5 <sup>a</sup>	-0,2 (de -0,3 à -0,1)	-0,5 <sup>b</sup>	-0,2 (de -0,3 à -0,1)
Ballonnements**	-0,2	-0,4 <sup>a</sup>	-0,2 (de -0,3 à -0,1)	-0,5 <sup>b</sup>	-0,3 (de -0,4 à -0,1)
Gravité de la constipation**	-0,3	-0,9 <sup>b</sup>	-0,6 (de -0,8 à -0,5)	-1,0 <sup>b</sup>	-0,6 (de -0,8 à -0,5)

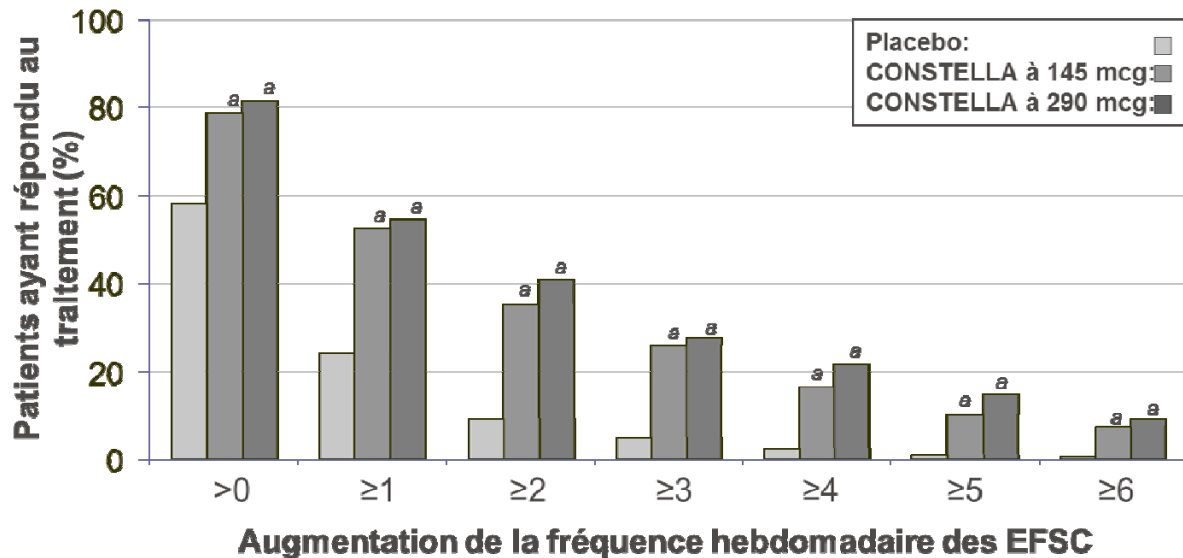
<sup>a</sup>  $p \leq 0,001$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,0001$

\* Score à l'échelle de Bristol, \*\* Échelle ordinaire de 5 points

DMMC = différence moyenne selon la méthode des moindres carrés, EFS = émission fécale spontanée, EFSC = émission fécale spontanée et complète, IC = intervalle de confiance

On a analysé les proportions de patients ayant satisfait aux critères de réponse concernant l'augmentation de la fréquence des selles durant 12 semaines de traitement, par rapport au début de l'étude (c.-à-d. augmentations  $> 0$ ,  $\geq 1$ ,  $\geq 2$ ,  $\geq 3$ ,  $\geq 4$ ,  $\geq 5$  et  $\geq 6$  des EFSC par semaine). Dans chaque cas, une proportion statistiquement supérieure de patients traités par l'une ou l'autre dose de CONSTELLA<sup>MD</sup> a satisfait au critère de réponse, comparativement aux patients ayant reçu un placebo (figure 3).

**Figure 3 : Pourcentage de patients présentant une CIC ayant obtenu des augmentations additionnelles de la fréquence des EFSC (Essais 3 et 4, population en ITT)**



<sup>a</sup> Valeur  $p \leq 0,0001$  p/r au placebo

$p \leq 0,0001$  pour toutes les comparaisons du linaclotide avec le placebo

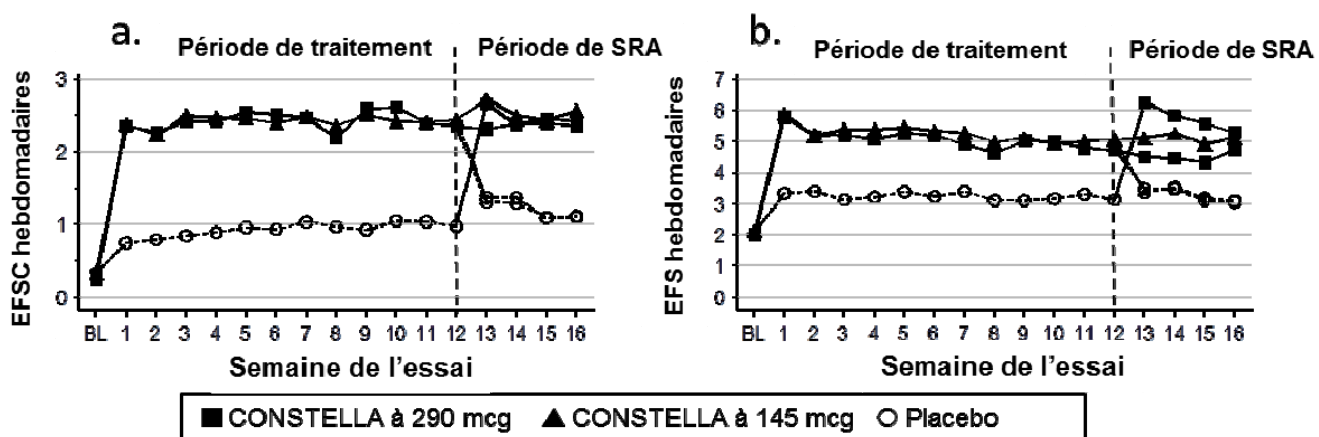
EFSC = émission fécale spontanée et complète

En ce qui concerne la fréquence des EFSC et des EFS, chaque dose de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** était associée à une séparation statistiquement significative par rapport au placebo qui était présente dès la première semaine et qui s'est maintenue durant les 12 semaines de la période de traitement ( $p < 0,001$  pour chaque dose, p/r au placebo, lors de toutes les évaluations) des deux essais.

Pendant la période de sevrage à répartition aléatoire de 4 semaines de l'Essai 3, les patients qui avaient reçu **CONSTELLA<sup>MD</sup>** au cours de la période de traitement de 12 semaines ont été répartis aléatoirement afin de recevoir un placebo ou de poursuivre leur traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à la même dose que durant la période de traitement. Chez les patients traités par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** qui ont ensuite été choisis au hasard pour recevoir un placebo, la fréquence des EFSC et des EFS est revenue à la valeur initiale en une semaine, sans signe d'effet « rebond » comparativement au début de l'étude. Les patients qui ont poursuivi leur traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>** ont maintenu leur réponse au traitement durant les 4 semaines supplémentaires. Les patients qui avaient reçu un placebo et qui sont ensuite passés à **CONSTELLA<sup>MD</sup>** ont présenté une augmentation de la fréquence des EFSC et des EFS semblable à celle observée chez les patients qui prenaient **CONSTELLA<sup>MD</sup>** durant la période de traitement (figure 4).



Figure 4 : Essai 3 – Fréquence moyenne des EFSC (a) et des EFS (b) par semaine, durant la période de traitement de 12 semaines et la période de 4 semaines de sevrage à répartition aléatoire



EFS = évacuation fécale spontanée, EFSC = évacuation fécale spontanée et complète, BL = Début de l'étude

### Évaluation de la qualité de vie

Le questionnaire sur la qualité de vie liée à la constipation (PAC-QoL) a servi à évaluer les répercussions de la constipation sur la qualité de vie des patients lors des essais pivots de phase III. Le questionnaire PAC-QoL évaluait quatre dimensions – gêne physique, gêne psychosociale, inquiétudes/préoccupations et satisfaction – sur une échelle de 0 à 4. Une analyse des données groupées des résultats au questionnaire PAC-QoL à la semaine 12 a révélé qu'une proportion supérieure de patients qui recevaient **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à 290 mcg ou à 290 mcg présentaient une réponse au traitement, comparativement au placebo, en ce qui concerne le score total et les scores aux quatre sous-échelles ( $p < 0,05$  pour tous les scores). Le tableau 14 donne un aperçu des résultats regroupés des patients des Essais 3 et 4 ayant présenté une réponse, en fonction du score au questionnaire PAC-QoL.

**Tableau 14 : Résultats relatifs à la qualité de vie pour CONSTELLA® dans le traitement de la CIC (analyse des patients ayant présenté une réponse, population en ITT regroupée)**

Paramètre du questionnaire PAC-QoL	CONSTELLA <sup>MD</sup> à 145 mcg N = 430	CONSTELLA <sup>MD</sup> à 290 mcg N = 418	Placebo N = 423
	% de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 1 point		
Score global au questionnaire PAC-QoL	43,6 % <sup>b</sup>	41,0 % <sup>b</sup>	23,4 % <sup>b</sup>
Satisfaction	53,8 % <sup>b</sup>	52,3 % <sup>b</sup>	28,3 % <sup>b</sup>
Gêne physique	55,4 % <sup>b</sup>	54,6 % <sup>b</sup>	30,8 % <sup>b</sup>
Inquiétudes / préoccupations	48,1 % <sup>b</sup>	45,1 % <sup>b</sup>	26,7 % <sup>b</sup>
Gêne psychosociale	24,7 % <sup>a</sup>	29,1 % <sup>b</sup>	18,6 % <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,0001$  (p/r au placebo, test de CMH)  
Questionnaire PAC-QoL = questionnaire sur la qualité de vie liée à la constipation

### Essai à 72 mcg (Essai 5)

L'efficacité de la dose de 72 mcg a été établie en utilisant le même critère d'évaluation de réponse globale relative aux EFSC sur 12 semaines que celui des Essais 3 et 4. En outre, pour évaluer si la réponse se maintenait dans le temps, une analyse distincte (réponse maintenue relative aux EFSC) a été réalisée : les patients ayant obtenu une réponse correspondaient à ceux ayant maintenu une réponse globale durant 12 semaines et ceux ayant présenté des EFSC hebdomadaires pendant au moins trois des quatre dernières semaines de la période de traitement.

Les taux de réponse pour le critère d'évaluation de réponse relative aux EFSC globale étaient de 13,4 % pour CONSTELLA<sup>MD</sup> à 72 mcg, de 12,4 % pour CONSTELLA<sup>MD</sup> à 145 mcg et de 4,7 % pour le placebo. Les résultats pour les patients ayant maintenu une réponse relative aux EFSC durant 12 semaines étaient les suivants : 12,4 % pour CONSTELLA<sup>MD</sup> à 72 mcg, 11,2 % pour CONSTELLA<sup>MD</sup> à 145 mcg et 4,7 % pour le placebo.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### **Pharmacologie animale**

#### **Pharmacodynamie *in vitro***

Plusieurs études de liaison compétitive ont été menées avec la protéine pSTa (une entérotoxine thermostable d'*E. coli* dérivée d'une source porcine) radiomarquée afin de confirmer la cible moléculaire du linaclotide et de caractériser sa liaison avec la guanylate cyclase de type C (GC-C). Le linaclotide et son principal métabolite actif, le MM-419447, se lient tous les deux, avec des affinités élevées semblables, aux cellules T84 du carcinome du côlon humain, connues pour exprimer des taux élevés de GC-C. On a constaté que cette liaison était indépendante du pH. Le linaclotide se lie avec une affinité élevée aux cellules épithéliales et aux membranes en bordure en brosse intestinales du rat, ce qui confirme encore la liaison du linaclotide à la GC-C. Une étude effectuée sur des membranes de muqueuse intestinale de souris de type sauvage et des souris privées d'activité GC-C a révélé la forte affinité de liaison du linaclotide à la GC-C dans les membranes de muqueuse intestinale des souris de type sauvage, mais pas des souris privées d'activité GC-C, ce qui confirme que la GC-C est la cible moléculaire du linaclotide.

Lors de leur liaison à la GC-C, le linaclotide et son métabolite actif stimulent tous deux la production de la GMPc intracellulaire de façon proportionnelle à la concentration, avec des concentrations minimales efficaces similaires dans les cellules T84 humaines. Dans des cellules d'adénocarcinome du côlon humain cultivées en monocouche (Caco-2), le linaclotide a provoqué une augmentation de la GMPc intracellulaire et a induit un flux de la GMPc, tant basolatéral (sous-muqueux) qu'apical (luminal). Ce flux bidirectionnel de la GMPc était inhibé par plusieurs inhibiteurs des pompes d'efflux, ce qui démontre que la GMPc intracellulaire est activement transportée à l'extérieur des cellules épithéliales intestinales.

#### **Pharmacodynamie *in vivo***

Les activités pharmacologiques du linaclotide et du MM-419447 ont été caractérisées dans un certain nombre d'études dans des modèles de rongeurs de sécrétion intestinale, de transit gastro-intestinal (GI) et de douleur viscérale. Le linaclotide et le MM-419447 ont stimulé une augmentation notable proportionnelle à la dose de la sécrétion intestinale chez les souriceaux allaités, avec une efficacité similaire, à une dose minimale efficace de 2,5 mcg/kg. Chez des souris et des rats adultes dont les anses intestinales avaient été ligaturées, le linaclotide a stimulé un accroissement notable de la sécrétion de liquides intestinaux accompagné d'une augmentation importante de la sécrétion de la GMPc luminale. L'effet du linaclotide sur les liquides intestinaux et la sécrétion de GMPc dépend de l'expression de la GC-C, car l'effet n'a été observé que chez les souris de type sauvage, et non chez celles privées d'activité GC-C.

Chez la souris, des doses de 25 mcg/kg (dose unique) et de 60 mcg/kg 1 f.p.j. (administration répétée pendant 5 jours) de linaclotide administré par voie orale ont notablement stimulé le transit GI des souris de type sauvage, mais pas de celles privées d'activité GC-C. Chez le rat Sprague-Dawley, tant le linaclotide à 6,25 mcg/kg que le MM-419447 à 12,5 mcg/kg, administrés par voie orale, ont produit un accroissement notable du transit GI.

En plus de ses effets sur la sécrétion intestinale et le transit GI, le linaclotide a réduit de façon importante l'hypersensibilité viscérale. Dans un modèle d'hypersensibilité viscérale induite par l'acide trinitrobenzène-sulfonique (TNBS), le linaclotide (0,01 mcg/kg, administré par voie orale) a réduit l'hyperalgésie viscérale chez la souris de type sauvage, mais n'a produit aucun effet chez la souris privée d'activité GC-C. Dans des modèles d'hyperalgésie viscérale induite par l'inflammation et le stress (à savoir contrainte partielle, privation d'eau) chez le rat, le linaclotide a produit des effets antinociceptifs, sans influencer sur le tonus colique. On n'a toutefois pas observé de relation entre la dose et la réponse.

### **Pharmacologie relative à l'innocuité**

À des concentrations de 10 et de 100  $\mu\text{M}$ , le linaclotide a provoqué une inhibition négligeable et non statistiquement significative (10  $\mu\text{M}$  = 3,7 %  $\pm$  2,0 %; 100  $\mu\text{M}$  = 0,9 %  $\pm$  0,8 %; véhicule = 0,7 %  $\pm$  0,3 %) du courant médié par le canal potassique hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene) lors d'essais *in vitro* sur des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) transfectées de façon stable. Lors d'une étude *in vivo* sur la pharmacologie relative à l'innocuité, le linaclotide n'a produit aucun effet indésirable respiratoire ou cardiovasculaire notable chez le chien, après l'administration de doses intraveineuses allant jusqu'à 5 mg/kg.

### **Pharmacocinétique animale**

À la suite de son administration orale, le linaclotide est très peu absorbé chez toutes les espèces étudiées, notamment la souris, le rat et le singe, et présente une faible biodisponibilité absolue ( $\leq$  0,2 %).

Bien que le mécanisme d'élimination prépondérant du linaclotide administré par voie orale et de son principal métabolite s'effectue par dégradation protéolytique dans la lumière intestinale, les analyses de récupération fécale de rats ont révélé qu'une petite quantité du peptide actif ( $\leq$  1 %), principalement sous la forme du métabolite actif, est excrétée dans les selles. Ces résultats révèlent également que, malgré un métabolisme et une dégradation précoces et rapides du linaclotide et du MM-419447 dans l'intestin grêle proximal, une certaine quantité du peptide actif est disponible pour interagir avec la GC-C dans tout le tractus intestinal, y compris le côlon.

Même si une très petite quantité du peptide actif est absorbée dans la grande circulation après une administration orale, lorsque le linaclotide et le MM-419447 sont administrés par voie intraveineuse, ils sont rapidement éliminés par au moins deux voies. Le rein est un organe majeur d'élimination du linaclotide et du MM-419447 présents dans la grande circulation et les études ont révélé qu'ils sont éliminés par d'autres voies – non rénales – notamment la voie biliaire.

## **Pharmacologie humaine**

### **Pharmacodynamie**

Administré par voie orale, le linaclotide agit sur la surface luminale de l'intestin. On a étudié la pharmacodynamie du linaclotide administré par voie orale chez des sujets sains et des patients, en évaluant les symptômes intestinaux, notamment les selles, l'intensité des efforts à la

défécation, ainsi que la fréquence et le poids des selles. Comme la forme des selles dépend largement du temps passé dans le côlon (c.-à-d. qu'un transit plus lent produit des selles plus dures), la consistance des selles reflète le transit GI. Des doses uniques quotidiennes (de 29 à 2 897 mcg) et répétées (de 29 à 966 mcg) de linaclotide ont amolli les selles et réduit les efforts à la défécation chez les sujets sains, par rapport au placebo; les effets les plus importants ont été constatés après l'administration de doses supérieures ou égales à 290 mcg.

Lors de l'étude de l'effet des aliments, les sujets sains recevant pendant sept jours une dose unique quotidienne de 290 mcg de linaclotide, administré après un déjeuner riche en gras, présentaient des selles plus molles et une augmentation de la fréquence des selles, comparativement aux patients à jeun, ce qui laisse croire que la nourriture accroît l'effet pharmacodynamique du linaclotide.

L'administration orale de linaclotide (à 97 ou à 966 mcg) pendant cinq jours à des patients atteints du SCI-C a amolli les selles, augmenté la fréquence des selles, facilité le passage, et réduit le délai de la première émission fécale; la réponse relative à l'amollissement des selles étant proportionnelle à la dose. Des techniques radiographiques ont révélé que le linaclotide augmente le transit intestinal, en plus de ses effets sur les paramètres intestinaux chez ces patients atteints d'un SCI-C.

### **Pharmacocinétique**

Les concentrations plasmatiques du linaclotide et de son principal métabolite actif, le MM-419447, n'étaient généralement pas mesurables chez l'humain après l'administration orale du linaclotide, comme c'est habituellement le cas avec un peptide ayant un faible profil de perméabilité. Aucune concentration plasmatique du linaclotide ou du MM-419447 n'a été détectée chez plus de 99 % des participants ayant reçu du linaclotide et dont le plasma a été analysé pendant les essais cliniques, sans égard au sexe, à l'âge ou à la race des participants. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques standard du linaclotide ou du MM-419447 n'ont pas pu être calculés.

Bien que le mécanisme d'élimination prépondérant du linaclotide administré par voie orale et de son principal métabolite s'effectue par dégradation protéolytique dans les intestins, les analyses de récupération fécale chez l'humain ont révélé qu'une petite quantité du peptide actif ( $\leq 6\%$ ), principalement sous la forme du métabolite actif, est excrétée dans les selles. Ces résultats révèlent également que, malgré un métabolisme et une dégradation précoces et rapides du linaclotide et du MM-419447 dans l'intestin grêle proximal, une certaine quantité du peptide actif est disponible pour interagir avec la GC-C dans tout le tractus intestinal, y compris le côlon.

Aucune étude clinique d'évaluation des interactions médicament-médicament n'a été effectuée. Le linaclotide présente un faible coefficient de perméabilité dans les cellules Caco-2 et n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur des enzymes du cytochrome P450. À des concentrations cliniquement pertinentes, le linaclotide n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et n'inhibe pas les pompes courantes d'efflux ou d'absorption, y compris la P-gp. L'exposition générale minimale au linaclotide et au MM-419447 observée à la suite de l'administration orale de linaclotide, l'important métabolisme des deux peptides dans le

tractus GI, ainsi que l'absence d'interaction avec les enzymes courants de transport et de métabolisme des médicaments ont permis de conclure que le linaclotide n'interagira probablement pas avec les médicaments administrés en concomitance.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité à dose unique**

Chez le rat, on n'a décelé aucune exposition générale au linaclotide après l'administration orale d'une dose unique allant jusqu'à 5,0 mg/kg (la limite inférieure de quantification était de 3 ng/mL). On n'a observé aucun effet associé au linaclotide sur la survie, le poids corporel, la consommation de nourriture, les signes cliniques ou les évaluations macroscopiques. On a établi que la dose sans effet nocif observé (DSENO) était  $\geq 5,0$  mg/kg chez le rat (pour les deux sexes), administrée par voie orale en une dose unique.

On a administré par voie orale une dose unique de 0,5, de 1,5, de 3,0 et de 5,0 mg/kg de linaclotide à des singes cynomolgus. Les singes ayant reçu une dose unique par voie orale  $\geq 1,5$  mg/kg ont présenté des variations sur le plan de la consistance des selles (non formées et/ou liquides), une réduction qualitative de la consommation de nourriture et/ou une distension abdominale. On n'a signalé aucune variation notable des valeurs relatives au poids corporel de ces animaux. Un singe ayant reçu par voie orale une dose de 1,5 mg/kg/jour pendant cinq jours consécutifs a présenté des selles non formées et liquides durant toute la période d'administration et une distension abdominale à la quatrième journée d'administration. Ces résultats démontrent que le linaclotide était bien toléré par les singes cynomolgus après l'administration par voie orale d'une dose unique allant jusqu'à 5,0 mg/kg. Les signes cliniques associés aux effets pharmacologiques exagérés du linaclotide sur la consistance des selles ont été observés aux doses administrées par voie orale  $\geq 1,5$  mg/kg/jour.

### **Toxicité à doses répétées**

On a effectué des études portant sur des doses répétées de linaclotide administré par voie orale à des souris, des rats et des singes. Lors d'études de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale pendant 2 semaines à des rats et à des singes, l'administration du linaclotide à des doses de 20 mg/kg/jour à des rats et de 5 mg/kg/jour à des singes n'a été associée à aucune observation notable chez les rats et à des variations réversibles de la consistance des selles chez les singes. Lors d'une étude de BPL sur la toxicité de doses répétées administrées par voie intraveineuse pendant 7 jours à des singes, l'administration du linaclotide à une dose de 15 mg/kg/jour a été associée à des variations de la consistance des selles.

Lors d'une étude de BPL sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale à des rats et à des singes, le linaclotide n'a produit aucun signe considéré comme indésirable lorsqu'il était administré jusqu'à concurrence de 13 semaines, à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour aux rats et jusqu'à 5 mg/kg/jour aux singes. On a observé des variations réversibles de la consistance des selles chez les singes; il s'agit de l'effet pharmacologique exagéré du linaclotide. Lors d'une étude de 13 semaines de BPL sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale à des

souris, on a observé une mortalité liée à l'administration du linaclotide aux doses  $\geq 100$  mg/kg/jour. On a constaté des changements microscopiques liés au linaclotide dans le système lymphoïde (rate et thymus), le tractus GI (estomac, cæcum) les reins et le cœur, aux doses  $\geq 100$  mg/kg/jour, tant chez les mâles que chez les femelles. La DSENO de linaclotide chez la souris était de 20 mg/kg/jour, administrés par voie orale, une fois par jour, pendant 13 semaines.

En raison de la sensibilité accrue des souris à l'administration de linaclotide, on a choisi cette espèce pour mener une étude de BPL de 26 semaines sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale à des rongeurs. Lors de cette étude de toxicité de 26 semaines, on a observé une mortalité, tôt au cours de l'étude, dans le groupe recevant les doses élevées (100 ou 80 mg/kg/jour). Cependant, on n'a constaté aucun changement à l'anatomopathologie clinique ni aucun signe macroscopique ou microscopique, quelle que soit la dose, chez les deux sexes. En fonction de la mortalité observée, la DSENO du linaclotide administré par voie orale pendant 26 semaines aux souris était de 20 mg/kg/jour.

Lors d'une étude de BPL de 39 semaines menée sur des singes, des variations de la consistance des selles (selles liquides) étaient présentes à toutes les doses évaluées, chez les deux sexes, et correspondaient aux effets pharmacologiques exagérés du linaclotide. Une administration orale quotidienne répétée durant une période allant jusqu'à 39 semaines n'a pas provoqué de diminution apparente des effets pharmacologiques du linaclotide sur la consistance des selles pendant l'intervalle posologique, et les effets sur la consistance des selles étaient réversibles à l'arrêt de l'administration. Deux singes (un mâle dans le groupe de la dose intermédiaire et une femelle dans le groupe de la dose élevée) ont été euthanasiés alors qu'ils étaient moribonds en raison de selles liquides graves (p. ex. diarrhée) et d'une déshydratation progressive connexe. On a considéré que la mortalité de ces singes était associée aux effets pharmacologiques exagérés du linaclotide. Les signes cliniques et histopathologiques observés dans le gros intestin (côlon, cæcum et rectum) ont permis de désigner l'appareil digestif comme organes cibles chez les deux animaux euthanasiés alors qu'ils étaient moribonds. Chez les autres animaux de l'étude qui ont survécu jusqu'à la nécropsie prévue, on n'a observé aucun changement associé au linaclotide lors de l'anatomopathologie clinique ni signe macroscopique ou microscopique. En fonction de la mortalité, on a déterminé que la DSENO du linaclotide administré par voie orale à des singes pendant 39 semaines était de 5 mg/kg/jour.

### **Génotoxicité**

Le linaclotide ne s'est pas révélé génotoxique lors d'un test *in vitro* de mutation génique sur bactéries (Ames) ni lors d'un test *in vitro* des aberrations chromosomiques sur lymphocytes cultivés du sang périphérique humain.

### **Carcinogénicité**

Au cours d'études sur la carcinogénicité d'une durée de deux ans, le linaclotide ne s'est pas révélé tumorigène chez le rat, à des doses allant jusqu'à 3 500 mcg/kg/jour, ou chez les souris, à des doses allant jusqu'à 6 000 mcg/kg/jour.

## **Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement**

Le linaclotide n'avait aucun effet sur la fertilité ni sur la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles, à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 100 mg/kg/jour.

Études chez les jeunes animaux : Lors d'une étude de détermination des doses en fonction de la tolérabilité, le linaclotide administré par voie orale pendant 5 jours était toléré à des doses plus élevées chez les souriceaux si le traitement était entrepris le 21<sup>e</sup> jour, plutôt que le 14<sup>e</sup> ou le 7<sup>e</sup> jour suivant la mise à bas. Chez la souris, les animaux les plus jeunes étaient plus susceptibles d'être emportés par une mort associée au linaclotide. Lors de l'étude définitive de BPL d'une durée de 9 semaines sur la toxicité de l'administration par voie orale de doses répétées à des souriceaux à partir du 7<sup>e</sup> jour suivant la mise à bas, on a constaté une hausse de la mortalité après l'administration de 1 ou 2 doses de linaclotide à 10 mcg/kg/jour jusqu'au 9<sup>e</sup> jour suivant la mise à bas. Cependant, la dose de 10 mcg/kg/jour a été tolérée après le 9<sup>e</sup> jour suivant la mise à bas durant le reste de la période de traitement chez les souriceaux survivants; on n'a constaté aucun effet indésirable ou signe microscopique ni aucun effet sur le développement physique et les évaluations neurocomportementales qui auraient été associés au linaclotide. En fonction de la mortalité observée, on a déterminé que la DSENO du linaclotide administré une fois par jour par voie orale à des souriceaux pendant 9 semaines était de 3 mcg/kg/jour. La sensibilité accrue des souriceaux au linaclotide peut être liée à l'expression accrue des récepteurs intestinaux de la GC-C chez les jeunes animaux ou possiblement à d'autres facteurs, comme ceux relatifs à un appareil digestif immature [consulter les rubriques CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières].

## **Études sur la tératologie**

On a étudié le potentiel tératogène du linaclotide chez le rat, le lapin et la souris.

L'administration orale de doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour à des rats et jusqu'à 40 mg/kg/jour à des lapins n'a provoqué aucune toxicité maternelle ni effet sur le développement embryofœtal. Chez la souris, des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour administrées par voie orale ont provoqué une grave toxicité maternelle, notamment la mort, la réduction du poids de l'utérus gravide et des fœtus, et ont eu des effets sur la morphologie fœtale. Des doses de 5 mg/kg/jour administrées par voie orale n'ont pas causé de toxicité maternelle ni d'effet indésirable sur le développement embryofœtal chez la souris.



## RÉFÉRENCES

1. Andresen V., Camilleri M., Busiglio I.A. *et al.* Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133: 761-768.
2. Chey W.D., Lembo A.J., Lavins B.J. *et al.* Linaclotide for Irritable Bowel Syndrome with Constipation: A 26-week, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety. *American Journal of Gastroenterology* (sous presse).
3. Johnston J.M., Kurtz C.B., MacDougall J.E. *et al.* Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010; 139: 1877-1886.
4. Lembo A.J., Kurtz C.B., MacDougall J.E. *et al.* Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010; 138:886-895.
5. Lembo A.J., Schneier H.A., Shiff S.J. *et al.* Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *NEJM* 2011; 365: 527-536.
6. Quigley E.M., Tack J., Chey W.D. *et al.* Randomised Clinical Trials: Linaclotide Phase 3 Studies in IBS-C - a Prespecified Further Analysis Based On European Medicines Agency-Specified Endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49-61.
7. Rao S., Lembo A.J., Shiff S.J. *et al.* A 12-Week, Randomized, Controlled Trial with a 4-Week Randomized Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Linaclotide in Irritable Bowel Syndrome with Constipation. *American Journal of Gastroenterology. Am J Gastroenterol* 2012;107:1714-1724.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR**

**Pr CONSTELLA<sup>MD</sup>  
Capsules de linaclotide**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CONSTELLA<sup>MD</sup> et est destiné aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur CONSTELLA<sup>MD</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Emploi du médicament chez l'adulte**

CONSTELLA<sup>MD</sup> vous a été prescrit par votre médecin pour traiter l'une ou l'autre des maladies suivantes :

- syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C),
- constipation idiopathique chronique (CIC). Le terme « idiopathique » signifie que la cause de la constipation est inconnue.

**Effets du médicament**

CONSTELLA<sup>MD</sup> est un médicament de la classe des agonistes de la guanylate cyclase de type C (GC-C). On croit que CONSTELLA<sup>MD</sup> soulage la constipation en augmentant la quantité de liquide dans l'intestin, en amollissant les selles et en accroissant leur fréquence d'évacuation. On croit également qu'il atténue la douleur abdominale en agissant sur les nerfs intestinaux sensibles aux stimuli douloureux.

**SCI-C**

Le SCI-C est une maladie intestinale caractérisée par des symptômes abdominaux (dans la région de l'estomac), notamment douleur, gêne et ballonnements, qui sont accompagnés de constipation. CONSTELLA<sup>MD</sup> pourrait atténuer vos symptômes de douleur, de gêne et de ballonnements dans la région de l'abdomen. Il pourrait également soulager la constipation en accroissant la fréquence de vos selles, en les amollissant et en facilitant leur évacuation. Vous pourriez obtenir un soulagement de vos symptômes intestinaux dès la première semaine; toutefois, la douleur et la gêne abdominales pourraient prendre plus de temps à s'atténuer.

**CIC**

La CIC est une maladie intestinale caractérisée par de nombreux symptômes intestinaux et abdominaux, dont constipation, efforts à la défécation, selles dures, gêne, ballonnements et sensation d'évacuation incomplète. CONSTELLA<sup>MD</sup> pourrait accroître la fréquence de vos selles, les amollir et faciliter leur évacuation. La gêne abdominale et les ballonnements pourraient également s'atténuer. Il est possible que vous ressentiez un soulagement de vos symptômes intestinaux dès la première semaine de traitement.

CONSTELLA<sup>MD</sup> pourrait soulager vos symptômes de SCI-C ou de CIC, mais ne peut guérir ces maladies. Si vous cessez de prendre CONSTELLA<sup>MD</sup>, vos symptômes pourraient réapparaître en une semaine.

**Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser**

CONSTELLA<sup>MD</sup> ne doit pas être administré aux enfants de moins de six ans.

Ne prenez pas CONSTELLA<sup>MD</sup> :

- si vous êtes allergique à CONSTELLA<sup>MD</sup> ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant (voir la rubrique **Ingrédients non médicinaux**);
- si un médecin vous a dit récemment que vous présentez une obstruction intestinale (blocage des intestins).

**Ingrédient médicinal**

Linaclotide

**Ingrédients non médicinaux**

Les ingrédients non médicinaux des gélules à 145 mcg, et à 290 mcg comprennent : cellulose microcristalline, chlorure de calcium dihydraté, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, hypromellose, L-leucine, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir.

Les ingrédients non médicinaux des gélules à 72 mcg comprennent : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, chlorure de calcium dihydraté, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, L-histidine oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et talc.

**Formes posologiques**

CONSTELLA<sup>MD</sup> est offert en capsules de 72 mcg, de 145 mcg et de 290 mcg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Lisez les renseignements qui suivent avant de commencer à prendre CONSTELLA<sup>MD</sup> et lors de chaque renouvellement d'ordonnance, puisque de nouveaux éléments peuvent s'ajouter. Ces renseignements ne remplacent pas une discussion avec votre médecin à propos de votre état ou de votre traitement.

Pour toute question au sujet de CONSTELLA<sup>MD</sup>, adressez-vous à votre médecin.

**CONSTELLA<sup>MD</sup> ne doit pas être administré aux enfants de moins de six ans et n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de six à 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de CONSTELLA<sup>MD</sup> n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).**

AVANT de prendre CONSTELLA<sup>MD</sup>, informez votre médecin

ou votre pharmacien :

- si vous présentez d'autres troubles médicaux;
- si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou essayez de le devenir, car on ne sait pas si **CONSTELLA<sup>MD</sup>** est sûr pour le fœtus;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, car on ne sait pas si **CONSTELLA<sup>MD</sup>** passe dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.
- si vous prenez ou prévoyez prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sur ordonnance ou en vente libre, des vitamines et des suppléments à base de plantes médicinales.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Puisqu'il n'y a qu'une très petite quantité de linaclotide qui est absorbée à partir des intestins, aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.

Votre médecin ou votre pharmacien peut vous dire s'il est sans danger de prendre **CONSTELLA<sup>MD</sup>** avec vos autres médicaments. Avant de commencer à prendre tout médicament ou de cesser de le faire pendant votre traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé.

## UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

### Dose habituelle chez l'adulte

- Prenez **CONSTELLA<sup>MD</sup>** exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Prenez **CONSTELLA<sup>MD</sup>** une fois par jour à jeun, au moins 30 minutes avant votre premier repas de la journée.
- Avalez la capsule entière avec de l'eau. Il ne faut pas croquer la capsule.
- Les adultes ayant des difficultés à avaler, peuvent ouvrir les capsules et saupoudrer le contenu sur la compote de pommes ou dans l'eau avant de les avaler.

Il n'est pas connu si **CONSTELLA<sup>MD</sup>** peut être saupoudré sur d'autres aliments ou dans tout autre liquide.

Pour prendre avec de la compote de pommes :

- Ouvrir la capsule de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et saupoudrer tous les granules sur une cuillerée de la compote de pommes à la température ambiante.
- Avaler immédiatement tous les granules et de la compote de pommes. Ne pas garder la compote de pommes pour utilisation plus tard.
- Ne pas mâcher les granules de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.

Pour prendre avec de l'eau :

- Ouvrir la capsule de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et verser toutes les granules et environ 30 mL d'eau en bouteille, à la température ambiante, dans une tasse.
- Agiter doucement les granules et l'eau pendant au moins 20 secondes.
- Avaler immédiatement la mélange d'eau et de granules de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**. Ne pas conserver le mélange pour utilisation plus tard.
- Ajouter un autre 30 mL d'eau à la tasse, agiter pendant 20 secondes et avaler immédiatement.

Pour prendre dans un tube nasogastrique ou gastrique :

- Ouvrir la capsule de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et verser toutes les granules et environ 30 mL d'eau en bouteille, à la température ambiante, dans une tasse.
- Agiter doucement les granules et l'eau pendant au moins 20 secondes.
- Prélever le mélange de granules et d'eau avec une seringue à embout cathéter de taille appropriée. Votre médecin vous dira la taille appropriée pour votre dose.
- Retirez le bouchon, insérez le bout de la seringue dans le tube nasogastrique ou gastrique et poussez le piston de la façon de donner la dose.
- Après avoir administré la dose de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** rincer le tube nasogastrique / gastrique avec un minimum de 10 mL d'eau.
- Ajouter un autre 30 mL à la tasse et répéter le processus.
- Utiliser immédiatement le mélange d'eau et de granules. Ne pas conserver le mélange pour utilisation plus tard.

Le premier repas de la journée peut être consommé 30 minutes après l'administration de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**.

Pour toute question au sujet de l'administration de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, adressez-vous à votre médecin.

S'il n'y a aucune atténuation de vos symptômes après six semaines, communiquez avec votre médecin.

### Surdosage

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié une dose de **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, ne la prenez pas. Ne prenez pas deux capsules pour remplacer la dose oubliée. Attendez plutôt au lendemain et prenez votre dose habituelle à jeun, au moins 30 minutes avant votre premier repas de la journée.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires le plus souvent signalés avec **CONSTELLA<sup>MD</sup>** sont :

- Diarrhée
- Flatulences
- Douleur abdominale (dans la région de l'estomac)
- Enflure, sensation de pesanteur ou pression abdominale (ballonnements)
- Nausées
- Vomissements

Certains effets secondaires peuvent être graves.

Une diarrhée légère ou modérée apparaît souvent au cours des deux premières semaines de traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**. Si vous présentez une diarrhée grave (par exemple selles liquides persistantes) durant le traitement par **CONSTELLA<sup>MD</sup>**, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

**En cas de douleur abdominale inhabituelle ou intense, téléphonez à votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près.**

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez des symptômes inattendus, incommodants ou qui ne disparaissent pas, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu courants	Diarrhée grave			√
Rares	Douleur abdominale d'apparition récente ou qui s'aggrave qui ne ressemble pas à la douleur causée par le SCI-I ou la CIC			√

## CONSERVATION DU MÉDICAMENT

- Conservez **CONSTELLA<sup>MD</sup>** à la température ambiante, entre 15 °C et 25 °C.
- Laissez **CONSTELLA<sup>MD</sup>** dans son flacon d'origine.
- Le flacon de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** contient un dessiccateur qui protège le médicament de l'humidité. Laissez le dessiccateur dans le flacon.
- Gardez le flacon de **CONSTELLA<sup>MD</sup>** hermétiquement fermé et conservez-le dans un endroit sec.

**Gardez **CONSTELLA<sup>MD</sup>** et tout autre médicament hors de la vue et de la portée des enfants.**

Ne prenez pas **CONSTELLA<sup>MD</sup>** après la date de péremption figurant sur l'emballage.

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à :
 

**Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES  
RENSEIGNEMENTS**

Ce feuillet de renseignements pour le consommateur fournit les tout derniers renseignements disponibles au moment de l'impression. Pour obtenir les plus récents renseignements, consultez le feuillet de renseignements pour le consommateur ainsi que la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé, que vous obtiendrez à l'adresse : <http://www.allergan.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Allergan Inc., au : 1-800-668-6424

Ce feuillet a été préparé par Allergan Inc.

© 2018 Allergan. Tous droits réservés.

**CONSTELLA<sup>MD</sup>** est une marque déposée d'Ironwood Pharmaceuticals, Inc. utilisée sous licence par Allergan Inc.

Dernière révision : le 28 août 2018