

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CONSTELLA®

Capsules de linaclotide

Capsules de linaclotide à 72 mcg, à 145 mcg et à 290 mcg, voie orale

Agoniste de la guanylate cyclase de type C (code ATC : A06AX04)

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

Date d'autorisation initiale :
2 décembre 2013
Date de révision :
13 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 267569

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)

Juillet 2022

TABLE DES MATIÈRES

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

| | |
|---|----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES..... | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.4 Administration..... | 5 |
| 4.5 Dose omise | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 7 |
| 7.1 Populations particulières..... | 8 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 8 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 8 |
| 7.1.3 Enfants | 8 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 8 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 9 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... | 10 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... | 13 |
| 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, | |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| | données biochimiques et autres données quantitatives | 13 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la commercialisation..... | 13 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses | 13 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 14 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 14 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 14 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 14 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 14 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 14 |
| 10.1 | Mode d'action | 14 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 15 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 16 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 18 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT | 19 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 20 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 20 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 20 |
| 14.1 | Études cliniques par indication..... | 20 |
| | Syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) | 20 |
| | Constipation idiopathique chronique (CIC) | 29 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 36 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 36 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | 39 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CONSTELLA (capsules de linaclotide) est indiqué pour :

- le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation chez les adultes;
- le traitement de la constipation idiopathique chronique chez les adultes.

L'efficacité de CONSTELLA pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation et de la constipation idiopathique chronique a été établie lors d'études à double insu et comparatives avec placebo d'une durée allant jusqu'à 26 et 12 semaines, respectivement (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

CONSTELLA 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. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7.1.3 Enfants](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

1.2 Personnes âgées

Syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) : Sur les 1 605 patients atteints de SCI-C ayant participé aux études cliniques comparatives avec placebo sur CONSTELLA, 85 (5 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 20 (1 %), d'au moins 75 ans. Les études cliniques sur CONSTELLA ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Constipation idiopathique chronique (CIC) : Sur les 2 498 patients atteints de CIC ayant pris part aux études cliniques comparatives avec placebo sur CONSTELLA, 273 (11 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 56 (2 %), d'au moins 75 ans. Les études cliniques sur CONSTELLA ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

CONSTELLA est contre-indiqué chez :

- les enfants de moins de 6 ans. Voir [7.1.3 Enfants](#);
- les patients qui présentent une hypersensibilité au linaclotide, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- les patients présentant une obstruction intestinale mécanique confirmée ou soupçonnée.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

CONSTELLA 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. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.3 Enfants](#), [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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, mais que le soulagement des symptômes abdominaux pourrait prendre plus de temps (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Le médecin doit évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement par CONSTELLA.

Les patients traités par CONSTELLA qui présentent une diarrhée grave doivent cesser de prendre le médicament et consulter leur médecin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Syndrome du côlon irritable avec constipation

La dose recommandée de CONSTELLA est de 290 mcg par voie orale, 1 fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

Constipation idiopathique chronique

La dose recommandée de CONSTELLA est de 145 mcg par voie orale, 1 fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée. Voir [10.3 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. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.3 Enfants](#).

4.4 Administration

Les capsules CONSTELLA doivent être prises par voie orale, 1 fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée. Les capsules doivent être avalées entières et ne doivent pas être croquées. Chez les patients adultes ayant de la difficulté à avaler, le contenu des capsules peut être pris dans de la compote de pomme ou de l'eau. La prise des granules de CONSTELLA avec d'autres aliments mous ou tout autre liquide n'a pas été évaluée.

Prise du médicament avec de la compote de pommes :

- Mettre une cuillerée à thé de compote de pommes à la température ambiante dans un contenant propre.
- Ouvrir la capsule.
- Saupoudrer tout le contenu (granules) de la capsule sur la compote de pommes.
- Consommer la compote et les granules immédiatement. Ne pas mâcher les granules. Il ne faut pas garder la compote de pommes et les granules pour les utiliser plus tard.

Prise du médicament avec de l'eau :

- Verser environ 30 mL d'eau en bouteille à la température ambiante dans une tasse propre.
- Ouvrir la capsule.
- Saupoudrer tout le contenu (granules) de la capsule dans l'eau.
- Remuer doucement les granules et l'eau pendant au moins 20 secondes.
- Avaler immédiatement le mélange d'eau et de granules.
- Ajouter 30 mL d'eau supplémentaires aux granules qui restent dans la tasse, remuer pendant 20 secondes et avaler immédiatement le contenu de la tasse.
- Il ne faut pas conserver le mélange d'eau et de granules pour l'utiliser 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 tous les granules pour recevoir la dose complète.

Administration nasogastrique ou entérale du médicament dans de l'eau :

- Ouvrir la capsule et verser les granules dans un contenant propre préalablement rempli de 30 mL d'eau en bouteille, à la température ambiante.
- Mélanger en remuant doucement les granules pendant au moins 20 secondes.
- Prélever le mélange de granules et d'eau avec une seringue dont l'embout est muni d'un cathéter de taille appropriée puis vider le contenu de la seringue dans la sonde en appliquant une pression rapide et régulière (10 mL/10 secondes).
- Après avoir administré le mélange de granules et d'eau, rincer la sonde nasogastrique/gastrique avec au moins 10 mL d'eau.
- Ajouter 30 mL d'eau supplémentaires dans le contenant et répéter le processus.
- Utiliser le mélange d'eau et de granules immédiatement. Il ne faut pas conserver le mélange pour l'utiliser plus tard.

Remarque : Il n'est pas nécessaire de faire passer tous les granules dans la sonde pour recevoir la dose complète.

Le premier repas de la journée peut être consommé 30 minutes après la prise de CONSTELLA.

4.5 Dose omise

Si le patient omet une dose, il doit sauter cette dose. Il ne doit pas prendre 2 capsules pour compenser la dose omise. Il doit attendre le moment prévu pour la dose suivante et prendre la dose habituelle, à jeun.

5 SURDOSAGE

L'expérience relative au surdosage de CONSTELLA est limitée. Au cours du programme de développement clinique de CONSTELLA, 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, la diarrhée étant l'effet indésirable le plus souvent signalé.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Orale | Capsules 145 mcg, 290 mcg | chlorure de calcium dihydraté, gélatine, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, L-leucine, cellulose microcristalline, gomme laque et dioxyde de titane |
| | 72 mcg | chlorure de calcium dihydraté, gélatine, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, L-histidine, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, gomme laque, talc et dioxyde de titane |

CONSTELLA est constitué de granules recouverts de linaclotide dans une capsule de gélatine dure. CONSTELLA est offert en capsules à 72 mcg, à 145 mcg ou à 290 mcg pour administration orale.

- Capsules à 72 mcg : Chaque capsule à 72 mcg blanche à blanc cassé en gélatine dure et opaque porte l'inscription « FL 72 » en gris. Offertes en flacons de 4 ou 30 capsules.
- Capsules à 145 mcg : Chaque capsule à 145 mcg blanche à blanc cassé en gélatine dure et opaque porte l'inscription « FL 145 » en gris. Offertes en flacons de 4 ou 30 capsules.
- Capsules à 290 mcg : Chaque capsule à 290 mcg blanche à blanc cassé en gélatine dure et opaque porte l'inscription « FL 290 » en gris. Offertes en flacons de 4 ou 30 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Appareil digestif

Diarrhée

La diarrhée était l'effet indésirable le plus souvent signalé chez les patients traités par CONSTELLA dans l'ensemble des études à double insu comparatives avec placebo portant sur le SCI-C et la CIC. L'incidence de la diarrhée dans les 2 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 ayant reçu le placebo. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). Une diarrhée grave a été signalée chez 2 % des patients traités par CONSTELLA à 145 mcg et à 290 mcg et chez < 1 % des patients atteints de CIC traités par CONSTELLA à 72 mcg.

Il faut aviser les patients de cesser de prendre CONSTELLA en cas de diarrhée grave et de consulter leur professionnel de la santé, qui doit envisager d'interrompre le traitement. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'emploi de CONSTELLA chez des femmes enceintes. Dans le cadre d'études sur le développement menées sur des animaux, des effets indésirables sur le fœtus ont été observés uniquement en présence de toxicité maternelle et à des doses de linaclotide beaucoup plus élevées que la dose maximale recommandée chez les humains. CONSTELLA ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits possibles justifient le risque potentiel pour le fœtus. Voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

7.1.2 Femmes qui allaitent

CONSTELLA est très peu absorbé après l'administration par voie orale. Ni le linaclotide ni son métabolite actif n'ont été détectés dans le lait de femmes qui allaitaient (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le nourrisson allaité soit exposé à CONSTELLA. Les effets du linaclotide ou de son métabolite sur la production de lait chez les femmes qui allaitent n'ont pas fait l'objet d'études.

7.1.3 Enfants

CONSTELLA 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. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Sachant que la guanylate cyclase de type C (GC-C) est surexprimée en bas âge, les enfants pourraient être particulièrement sensibles aux effets de CONSTELLA et plus susceptibles de présenter une diarrhée et ses conséquences potentiellement graves. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [Populations particulières et états pathologiques](#) et [Toxicité chez les jeunes animaux](#).

7.1.4 Personnes âgées

Syndrome du côlon irritable avec constipation : Sur les 1 605 patients atteints du SCI-C ayant pris part aux études cliniques comparatives avec placebo sur CONSTELLA, 85 (5 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 20 (1 %), d'au moins 75 ans. Les études cliniques sur CONSTELLA ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Constipation idiopathique chronique : Sur les 2 498 patients atteints de CIC ayant pris part aux études cliniques comparatives avec placebo sur CONSTELLA, 273 (11 %) étaient âgés d'au moins 65 ans et 56 (2 %), d'au moins 75 ans. Les études cliniques sur CONSTELLA ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de CONSTELLA dans le traitement du SCI-C ou de la CIC a été évaluée chez 5 505 patients qui ont été exposés au linaclotide dans le cadre d'études cliniques de phases II et III. L'exposition totale au linaclotide était de 2 253 patients-années chez les sujets atteints du SCI-C et de 1 636 patients-années chez les sujets atteints de CIC.

Des doses de 72 à 966 mcg administrées 1 fois par jour par voie orale ont été évaluées. Approximativement 2 570 patients ont été traités durant 6 mois ou plus, 2 040 patients, durant 1 an ou plus et 1 220 patients, durant 18 mois ou plus (durées ne s'excluant pas mutuellement). CONSTELLA a été généralement bien toléré, et la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée.

Dans les études comparatives avec placebo, la diarrhée était l'effet indésirable le plus souvent observé chez les patients traités par CONSTELLA, que ce soit pour le SCI-C ou la CIC (fréquence \geq 5 % et au moins 2 fois celle observée avec le placebo).

Dans les études comparatives avec placebo menées chez des patients atteints du SCI-C, 9,4 % des patients traités par CONSTELLA à 290 mcg et 2,9 % de ceux ayant reçu le placebo ont abandonné le traitement prématurément en raison d'effets indésirables. Dans le groupe traité par CONSTELLA, les motifs le plus souvent invoqués pour justifier l'abandon en raison d'effets indésirables étaient la diarrhée (5,3 %) et les douleurs abdominales (1,2 %). En comparaison, moins de 1 % des patients du groupe placebo ont abandonné le traitement en raison de la diarrhée ou des douleurs abdominales.

Dans les études comparatives avec placebo menées chez des patients atteints de CIC, 2,9 % des patients traités par CONSTELLA à 72 mcg et 6,3 % des patients traités par CONSTELLA à 145 mcg ont abandonné le traitement prématurément en raison d'effets indésirables, comparativement à 2,4 % des patients ayant reçu le placebo. Dans les groupes traités par CONSTELLA, les motifs le plus souvent invoqués pour justifier l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables étaient la diarrhée (2,4 % chez les patients traités par la dose de 72 mcg et 3,9 % chez ceux traités par la dose de 145 mcg) et les douleurs abdominales (0 chez les patients traités par la dose de 72 mcg et 0,7 % chez ceux traités par la dose de 145 mcg). En comparaison, 0,2 % et 0,4 % des patients du groupe placebo ont abandonné le traitement en raison de la diarrhée et des douleurs abdominales, respectivement.

Dans les études comparatives avec placebo menées chez des patients atteints du SCI-C, 0,7 % des patients traités par CONSTELLA à 290 mcg et 1,1 % de ceux ayant reçu le placebo ont présenté au moins 1 effet indésirable grave. Aucun effet indésirable grave de diarrhée n'a été signalé. Des 7 effets indésirables graves signalés chez les patients traités par CONSTELLA, 2 (péricardite et épanchement péricardique chez 1 patient) étaient possiblement liés au traitement. Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables graves était faible, et aucune tendance évidente n'a été observée, en ce qui concerne les types d'effets indésirables graves recensés, tant dans le groupe placebo que dans le groupe CONSTELLA.

Dans les études comparatives avec placebo menées chez des patients atteints de CIC, 0,7 % des patients traités par CONSTELLA à 72 mcg et 1,0 % des patients traités par CONSTELLA à 145 mcg ont présenté au moins 1 effet indésirable grave durant le traitement, comparativement à 1,7 % des patients ayant reçu le placebo. Aucun effet indésirable grave de diarrhée n'a été signalé. Des 12 effets indésirables graves signalés chez les patients traités par CONSTELLA, 3 (colite, bronchite et fibrillation auriculaire, chacune chez 1 patient) étaient possiblement liés au traitement. Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables graves était faible, et aucune tendance évidente n'a été observée en ce qui concerne les types d'effets indésirables graves recensés, tant dans le groupe placebo que dans les groupes traités par CONSTELLA.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Syndrome du côlon irritable avec constipation

Effets indésirables fréquents

Les données ci-dessous font état de l'exposition à CONSTELLA de 1 605 adultes atteints du SCI-C dans le cadre de 2 études cliniques à double insu comparatives avec placebo. Les patients ont été répartis aléatoirement afin de recevoir un placebo ou CONSTELLA à raison de 290 mcg 1 fois par jour, à jeun, pendant au plus 26 semaines. Les caractéristiques démographiques des groupes CONSTELLA et placebo étaient comparables (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Le Tableau 2 présente les effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints du SCI-C traités par CONSTELLA et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans le cadre des études de phase III comparatives avec placebo.

Tableau 2 - Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients traités par CONSTELLA et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans le cadre de 2 études de phase III comparatives avec placebo sur le SCI-C

| Système organique Terme privilégié | CONSTELLA 290 mcg/jour n = 807 (%) | Placebo n = 798 (%) |
|--|---|---------------------------|
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Diarrhée | 19,8 | 3,0 |
| Douleurs abdominales | 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 |
| Troubles généraux et affections au point d'administration | | |
| Fatigue | 1,5 | 1,4 |

| Système organique Terme privilégié | CONSTELLA 290 mcg/jour n = 807 (%) | Placebo n = 798 (%) |
|---|---|--|
| Maladies infectieuses | | |
| Gastroentérite virale | 2,6 | 1,4 |

Diarrhée

La diarrhée était l'effet indésirable le plus souvent signalé chez les patients traités par CONSTELLA dans l'ensemble des études de phase III comparatives avec placebo portant sur le SCI-C. Dans ces études, 19,8 % des patients traités par CONSTELLA ont signalé une diarrhée, comparativement à 3,0 % de ceux ayant reçu un placebo. Une diarrhée grave a été signalée par 2,0 % des patients traités par CONSTELLA, comparativement à moins de 1 % de ceux ayant reçu le placebo; en outre, 5,3 % des patients traités par CONSTELLA ont abandonné le traitement en raison de la diarrhée, comparativement à moins de 1 % de ceux ayant reçu le placebo. La majorité des cas de diarrhée signalés ont commencé dans les 2 premières semaines du traitement par CONSTELLA. Voir [Appareil digestif](#).

Constipation idiopathique chronique

Effets indésirables fréquents

Les données ci-dessous font état de l'exposition à CONSTELLA de 1 275 adultes atteints de CIC dans le cadre de 2 études cliniques à double insu comparatives avec placebo. Les patients ont été répartis aléatoirement afin de recevoir soit un placebo soit CONSTELLA, à raison de 145 mcg ou de 290 mcg, 1 fois par jour, à jeun, pendant au moins 12 semaines. Ainsi, 430 patients ont reçu CONSTELLA à la dose recommandée de 145 mcg 1 fois par jour, alors que 422 patients ont reçu CONSTELLA à la dose de 290 mcg 1 fois par jour. Les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes CONSTELLA et de ceux du groupe placebo étaient comparables (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Le Tableau 3 présente les effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de CIC traités par CONSTELLA à 145 mcg ou à 290 mcg et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans le cadre des études de phase III comparatives avec placebo.

Tableau 3 - Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients traités par CONSTELLA et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans le cadre de 2 études de phase III comparatives avec placebo sur la CIC

| Système organique Terme privilégié | CONSTELLA 145 mcg/jour n = 430 (%) | CONSTELLA 290 mcg/jour n = 422 (%) | CONSTELLA Les 2 doses n = 852 (%) | Placebo n = 423 (%) |
|---|---|---|--|--|
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Diarrhée | 16,0 | 14,2 | 15,1 | 4,7 |
| Flatulences | 5,6 | 5,0 | 5,3 | 5,2 |
| Douleurs abdominales | 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 |
| Douleurs abdominales hautes | 3,0 | 1,2 | 2,1 | 1,7 |
| Dyspepsie | 1,9 | 0,7 | 1,3 | 0,7 |
| Infections et infestations | | | | |

| Système organique Terme privilégié | CONSTELLA 145 mcg/jour n = 430 (%) | CONSTELLA 290 mcg/jour n = 422 (%) | CONSTELLA Les 2 doses n = 852 (%) | Placebo n = 423 (%) |
|---|---|---|--|------------------------------------|
| Gastroentérite virale | 1,9 | 0,5 | 1,2 | 0,5 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Étourdissements | 0,9 | 1,4 | 1,2 | 0,5 |

L'innocuité de la dose de 72 mcg a été évaluée dans une étude comparative avec placebo dans le cadre de laquelle 1 223 patients ont été répartis aléatoirement afin de recevoir soit CONSTELLA à 72 mcg, soit CONSTELLA à 145 mcg, soit un placebo, 1 fois par jour pendant 12 semaines (étude 5). Les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes de traitement par CONSTELLA et de ceux du groupe placebo étaient comparables. Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

Le Tableau 4 présente les effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de CIC traités par CONSTELLA à 72 mcg ou à 145 mcg, et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans le cadre de l'étude 5.

Tableau 4 - Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients traités par l'une ou l'autre des doses de CONSTELLA et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo dans l'étude 5

| Système organique Terme privilégié | CONSTELLA 72 mcg/jour n = 411 (%) | CONSTELLA 145 mcg/jour n = 411 (%) | Placebo n = 401 (%) |
|---|--|---|------------------------------------|
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Diarrhée | 19,2 | 22,1 | 7,0 |
| Distension abdominale | 2,2 | 1,2 | 0,5 |
| Flatulences | 1,5 | 0,7 | 1,2 |
| Infections et infestations | | | |
| 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 l'effet indésirable le plus souvent signalé chez les patients traités par CONSTELLA dans l'ensemble des études de phase III comparatives avec placebo portant sur la CIC. Une diarrhée grave a été signalée par moins de 1 % des patients traités par CONSTELLA à 72 mcg (étude 5) et par 1,6 % (études 3 et 4) et 2,4 % (étude 5) des patients traités par CONSTELLA à 145 mcg, comparativement à moins de 1 % des patients ayant reçu un placebo (études 3 et 4; étude 5). La majorité des cas de diarrhée signalés ont commencé dans les 2 premières semaines du traitement par CONSTELLA. Voir [Appareil digestif](#).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

SCI-C

Les autres effets indésirables ayant été signalés chez moins de 1 % des patients atteints du SCI-C sont énumérés ci-dessous, par système organique :

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, fissure anale, selles irrégulières, défécation impérieuse, éructation, incontinence fécale, décoloration des selles, selles fréquentes, douleur gastro-intestinale, bruits gastro-intestinaux anormaux, hémorragie hémorroïdale, fissure rectale, ténésme rectal

Infections et infestations : gastroentérite

Anomalies des résultats des examens : diminution du taux sanguin de bicarbonate

CIC

Les autres effets indésirables ayant été signalés chez moins de 1 % des patients atteints de CIC sont énumérés ci-dessous, par système organique :

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, fissure anale, gêne anorectale, défécation impérieuse, incontinence fécale, décoloration des selles, selles fréquentes, reflux gastro-œsophagien, douleur gastro-intestinale, bruits gastro-intestinaux anormaux, hémorroïdes, selles glaireuses, proctalgie, spasme rectal

Troubles généraux et affections au point d'administration : fatigue

Anomalies des résultats des examens : diminution des taux sanguins de magnésium et de potassium, baisse de la tension artérielle

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hyponatrémie

Troubles du système nerveux : présyncope, syncope

Troubles rénaux et urinaires : azotémie

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique

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

Aucun changement significatif sur le plan clinique des résultats aux épreuves de laboratoire n'a été observé pendant les études cliniques ou après la commercialisation de CONSTELLA.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Pour le moment, aucun effet indésirable additionnel n'a été signalé après la commercialisation de CONSTELLA.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 y ait d'interactions médicamenteuses générales ni d'interactions médicamenteuses médiées par la liaison du linaclotide ou de son métabolite aux protéines plasmatiques. Voir [10.3 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), un transporteur d'efflux.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

CONSTELLA n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur les interactions médicament-médicament.

9.5 Interactions médicament-aliment

Chez des sujets sains, la prise de CONSTELLA immédiatement après un déjeuner riche en matières grasses 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 du SCI-C ou de CIC n'a pas été établi. Lors des études cliniques, CONSTELLA a été administré à jeun, au moins 30 minutes avant le déjeuner. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est un trouble de l'intestin fonctionnel caractérisé par des douleurs et une gêne abdominales associées à un dérèglement de la défécation. Ce trouble peut être d'intensité légère à grave et s'accompagne d'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 altération de la motilité gastro-intestinale et des facteurs psychosociaux. Le traitement du SCI vise le soulagement des symptômes abdominaux (c.-à-d. douleurs et gêne abdominales et ballonnements), la normalisation de la défécation et l'amélioration de la qualité de vie.

La CIC est un trouble gastro-intestinal fonctionnel. Les patients atteints de CIC font état 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 des douleurs abdominales. 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.

10.1 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. Premier agent de sa classe, ce peptide actif administré par voie orale a une structure similaire à celle des peptides de la famille des guanylines, qui participent à la régulation de l'homéostasie liquidienne et de la fonction intestinale du tractus gastro-intestinal. 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 se traduit par une augmentation des concentrations intracellulaires et extracellulaires de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'élévation de la concentration de 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 donne lieu à une augmentation des liquides dans l'intestin et à une accélération du transit. Le linaclotide s'est avéré capable à la fois d'accélérer le transit gastro-intestinal et d'atténuer les douleurs intestinales. La réduction de la douleur viscérale induite par le linaclotide serait attribuable à une augmentation de la GMPc extracellulaire, qui décroît l'activité des nerfs sensibles aux stimuli douloureux.

10.2 Pharmacodynamie

Bien que les effets pharmacologiques de CONSTELLA chez les humains n'aient pas été entièrement évalués, les études cliniques ont montré que CONSTELLA accélère le transit dans le côlon, amollit les selles et augmente la fréquence de ces dernières.

Administré par voie orale, le linaclotide agit sur la surface luminale de l'intestin. Le comportement pharmacodynamique du linaclotide administré par voie orale a été évalué chez des sujets sains et des patients, notamment en ce qui a trait aux symptômes intestinaux (selles, intensité des efforts à la défécation, fréquence et 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 est un marqueur du transit gastro-intestinal. Des doses uniques (de 29 à 2 897 mcg) et répétées (de 29 à 966 mcg) de linaclotide ont amolli les selles et permis de réduire les efforts nécessaires à la défécation chez les sujets sains, comparativement au placebo; les effets les plus importants ont été constatés après l'administration de doses supérieures ou égales à 290 mcg.

L'administration orale de linaclotide (à 97 mcg ou à 966 mcg) pendant 5 jours à des patients atteints du SCI-C a amolli les selles, augmenté la fréquence des selles, facilité le passage de celles-ci, et réduit le temps écoulé avant la première défécation. La réponse relative à l'amollissement des selles était proportionnelle à la dose. Des techniques radiographiques ont révélé que le linaclotide augmente le transit dans le côlon, en plus d'exercer ses effets sur les paramètres intestinaux chez ces patients atteints du SCI-C.

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie in vitro

Plusieurs études de liaison concurrentielle 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 GC-C. Le linaclotide et son principal métabolite actif, 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. Cette liaison s'est avérée indépendante du pH. Le linaclotide se lie avec une grande affinité aux cellules épithéliales et aux membranes de la bordure en brosse de l'intestin du rat, ce qui confirme davantage la liaison du linaclotide à la GC-C. Une étude réalisée sur des membranes de muqueuse intestinale de souris de type sauvage et de souris privées d'activité de la GC-C a révélé la grande 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 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 augmenté la concentration de GMPc intracellulaire et a induit un efflux de GMPc, tant basolatéral (sous-muqueux) qu'apical (luminal). Cet efflux bidirectionnel de la GMPc était inhibé par plusieurs inhibiteurs de transporteurs d'efflux connus, ce qui démontre que la GMPc intracellulaire est activement transportée à l'extérieur des cellules épithéliales intestinales.

Pharmacodynamie in vivo

L'activité pharmacologique du linaclotide et du MM-419447 a été caractérisée dans un certain nombre d'études sur des modèles de rongeurs de sécrétion intestinale, de transit gastro-intestinal 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 GMPc luminaire. 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 fois par jour (administration répétée pendant 5 jours) de linaclotide administré par voie orale ont significativement stimulé le transit gastro-intestinal 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 gastro-intestinal.

En plus de ses effets sur la sécrétion intestinale et le transit gastro-intestinal, 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 claire entre la dose et la réponse.

Pharmacologie relative à l'innocuité

À des concentrations de 10 μ M et de 100 μ M, le linaclotide a provoqué une inhibition négligeable et non statistiquement significative (10 μ M = 3,7 % \pm 2,0 %; 100 μ M = 0,9 % \pm 0,8 %; excipient = 0,7 % \pm 0,3 %) du courant médié par le canal potassique hERG (*human ether-a-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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Administré par voie orale, CONSTELLA est très peu absorbé et présente une faible disponibilité générale. Les concentrations plasmatiques de linaclotide et de son métabolite actif étaient inférieures au seuil de quantification après l'administration orale de doses de 145 mcg ou de 290 mcg, sans égard au sexe, à l'âge ou à la race des participants. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques standards 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 n'étant pas mesurables après l'administration de doses thérapeutiques par voie orale, 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 sont tous deux dégradés par protéolyse dans la lumière intestinale en plus petits peptides et en acides aminés naturels.

Élimination : Après l'administration quotidienne de 290 mcg de linaclotide pendant 7 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 éliminé sous forme de métabolite actif. Ces résultats révèlent 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.

Effet des aliments : Lors d'une étude croisée, 18 sujets sains ont reçu CONSTELLA à 290 mcg pendant 7 jours, à jeun et après avoir consommé de la nourriture. Ni le linaclotide ni son métabolite actif n'ont été décelés dans le plasma. La prise de CONSTELLA immédiatement après un déjeuner riche en matières grasses s'est traduite par des selles plus molles et plus fréquentes, comparativement à la prise du médicament à jeun. Lors des études cliniques, CONSTELLA a été administré à jeun, au moins 30 minutes avant le déjeuner.

Aucune étude clinique évaluant les 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 P-gp et n'inhibe pas les transporteurs courants d'efflux ou d'influx, y compris la P-gp. L'exposition générale minimale au linaclotide et au MM-419447 observée après l'administration orale de linaclotide, l'important métabolisme des 2 peptides dans le tractus gastro-intestinal, 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.

Pharmacocinétique animale

À la suite de son administration par voie 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 actif soit la 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 circulation générale après l'administration orale, lorsque le linaclotide et le MM-419447 sont administrés par voie intraveineuse

chez le rat, ils sont rapidement éliminés par au moins 2 voies. Le rein est un organe majeur d'élimination du linaclotide et du MM-419447 présents dans la circulation générale, et des études ont révélé qu'ils sont aussi éliminés par d'autres voies – non rénales – notamment la voie biliaire.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Le linaclotide étant rarement décelable dans le plasma, aucune étude clinique visant à déterminer l'effet de l'âge sur le comportement pharmacocinétique clinique du linaclotide n'a été menée. CONSTELLA 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 chez les enfants n'ont pas été établies (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [Toxicité chez les jeunes animaux](#)).
- **Personnes âgées** : Aucune étude clinique n'a été menée en vue de déterminer l'effet de l'âge sur le comportement pharmacocinétique de CONSTELLA (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) pour des renseignements concernant les patients âgés de 65 ans ou plus).
- **Femmes qui allaitent** : Une étude pharmacocinétique a évalué la quantité de linaclotide et de son métabolite actif dans le lait maternel après l'administration de doses multiples de linaclotide (72 mcg, 145 mcg ou 290 mcg) par voie orale 1 fois par jour à 7 femmes qui allaitaient et recevaient le médicament à des fins thérapeutiques. Les concentrations du linaclotide et de son métabolite dans le lait maternel étaient inférieures au seuil de quantification (< 0,25 ng/mL et < 1,00 ng/mL, respectivement) dans tous les échantillons prélevés pendant l'intervalle posologique. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le nourrisson allaité soit exposé au linaclotide ou à son métabolite.

Il n'y a aucune information sur les effets du linaclotide ou de son métabolite actif sur la production de lait (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)). Il faut prendre en considération, d'une part, les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson et le besoin clinique du traitement de la mère par CONSTELLA et, d'autre part, tout effet indésirable possible du médicament ou de l'affection sous-jacente de la mère sur le nourrisson allaité.

- **Sexe** : Aucune étude clinique n'a été menée en vue de déterminer l'effet du sexe sur le comportement pharmacocinétique de CONSTELLA. Le sexe ne devrait pas influencer sur le comportement pharmacocinétique de CONSTELLA.
- **Insuffisance hépatique** : CONSTELLA n'a pas fait l'objet d'études spécifiquement consacrées à des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur le métabolisme ou la clairance de la molécule mère ou de son métabolite, puisque le linaclotide a une faible disponibilité générale à la suite de son administration par voie orale et qu'il est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal.
- **Insuffisance rénale** : CONSTELLA n'a pas fait l'objet d'études spécifiquement consacrées à des patients atteints d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale ne devrait pas influencer sur la clairance de la molécule mère ou de son métabolite, puisque le linaclotide a une faible disponibilité générale à la suite de son administration par voie orale et qu'il est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Garder CONSTELLA dans le contenant d'origine. Ne pas subdiviser ni remballer. Protéger de l'humidité.

Laisser le déshydratant dans le contenant. Conserver les flacons hermétiquement fermés, dans un endroit sec.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a aucune particularité de manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

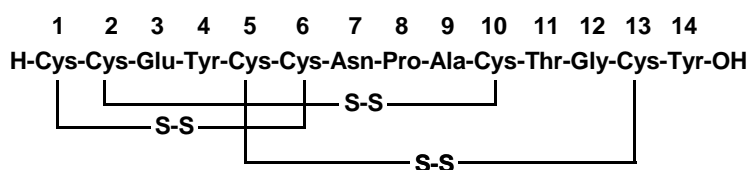
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Linaclotide

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅₉H₇₉N₁₅O₂₁S₆ 1 526,8

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



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C)

Tableau 5 - Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux études cliniques appuyant l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement du SCI-C (population en intention de traiter [ITT])

| N° de l'étude | Plan et durée de l'étude | Posologie orale | Sujets de l'étude (N) [Femmes/Hommes (F/H)] | Âge moyen (plage) | Caractéristiques moyennes au début de l'étude |
|---------------|---|---|---|-------------------|--|
| 1 | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo de 12 semaines Plus | CONSTELLA 290 mcg, 1 fois par jour | N = 800 [F = 724; H = 76] | 43,5 (18 à 84) | DSC/sem. : 0,2 (0,0 à 2,9) Douleurs abdominales ^a (min., max.) : 5,6 (2,8 à 10) |

| N° de l'étude | Plan et durée de l'étude | Posologie orale | Sujets de l'étude (N) [Femmes/Hommes (F/H)] | Âge moyen (plage) | Caractéristiques moyennes au début de l'étude |
|---------------|---|------------------------------------|--|-------------------|--|
| | Période de sevrage à répartition aléatoire de 4 semaines | | | | |
| 2 | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo de 26 semaines | CONSTELLA 290 mcg, 1 fois par jour | N = 804 [F = 720; H = 84] | 44,3 (18 à 87) | DSC/sem. : 0,2 (0,0 à 2,9) Douleurs abdominales ^a (min., max.) : 5,6 (2,9 à 10) |

^a Score des douleurs abdominales selon une échelle d'évaluation numérique de 11 points (0 = aucune douleur, 10 = douleurs très intenses)

SCI-C = syndrome du côlon irritable avec constipation; DSC = défécation spontanée complète

L'efficacité de CONSTELLA dans le traitement du SCI-C a été établie dans le cadre de 2 études multicentriques à double insu, à répartition aléatoire et comparatives avec placebo menées chez des adultes (études 1 et 2). Au total, 800 patients dans l'étude 1 et 804 patients dans l'étude 2 ont reçu CONSTELLA à 290 mcg ou un placebo, 1 fois par jour, dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du médicament. Le Tableau 5 ci-dessus résume le plan des études et les caractéristiques démographiques des patients qui y ont participé. Dans ces 2 études pivots, 77 % des patients étaient de race blanche, 19 %, de race noire et 12 %, d'origine hispanique.

Tous les patients répondaient aux critères de Rome II pour le SCI et devaient, durant la période initiale de 2 semaines, répondre aux critères suivants :

- score moyen des douleurs abdominales d'au moins 3 sur une échelle d'évaluation numérique de 0 à 10;
- moins de 3 défécation spontanée complète (DSC) par semaine (une DSC est une défécation spontanée [DS] associée à une sensation d'évacuation complète; une DS est une défécation se produisant sans l'usage d'un laxatif);
- 5 DS ou moins par semaine.

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

Résultats des études

L'efficacité de CONSTELLA a été évaluée à l'aide d'analyses de l'ensemble des patients ayant obtenu une réponse (principaux paramètres d'évaluation) et d'analyses des variations par rapport au début de l'étude (paramètres d'évaluation secondaires). Les résultats relatifs aux paramètres d'évaluation provenaient des renseignements fournis quotidiennement par les patients dans des journaux électroniques, par l'intermédiaire d'un système de réponse vocale interactif.

Principaux paramètres d'évaluation

Les 4 principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient fondés sur l'obtention d'une réponse par le 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 paramètre d'évaluation principal combiné portant sur l'obtention d'une réponse pendant 9 des 12 premières semaines, le patient devait présenter une réduction d'au moins 30 % des douleurs abdominales moyennes par rapport au début de l'étude, au moins 3 DSC et une augmentation d'au moins 1 DSC par rapport au début de l'étude, toutes au cours de la même semaine, pendant au moins 9 des 12 premières semaines de traitement. Chacun des 2 composants du paramètre d'évaluation combiné portant sur l'obtention d'une réponse pendant 9 des 12 premières semaines, soit les douleurs abdominales et les DSC, était également un paramètre d'évaluation principal.

Dans le cas du paramètre d'évaluation principal combiné portant sur l'obtention d'une réponse pendant 6 des 12 premières semaines, le patient devait présenter une réduction d'au moins 30 % des douleurs abdominales moyennes par rapport au début de l'étude et une augmentation d'au moins 1 DSC par rapport au début de l'étude, toutes deux 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 DSC par semaine pour être considérés comme répondeurs dans le cadre de cette analyse.

Dans les 2 études pivots (études 1 et 2), CONSTELLA a produit des résultats statistiquement supérieurs, comparativement au placebo, en ce qui concerne le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité du traitement du SCI-C. Dans les 2 études, la proportion de patients ayant obtenu une réponse avec CONSTELLA à 290 mcg était significativement supérieure sur le plan statistique à celle du groupe placebo. Les principaux résultats concernant l'efficacité sont présentés ci-dessous au Tableau 6.

Tableau 6 - Résultats relatifs aux principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement du SCI-C (population en ITT)

| Principaux paramètres d'évaluation de la réponse | Étude 1 | | | Étude 2 | | |
|---|-----------------------------|-------------------|--|-----------------------------|-------------------|--|
| | CONSTELLA 290 mcg (N = 405) | Placebo (N = 395) | Différence entre les traitements [IC à 95 %] | CONSTELLA 290 mcg (N = 401) | Placebo (N = 403) | Différence entre les traitements [IC à 95 %] |
| Réponse selon le paramètre combiné, 9 des 12 premières semaines (douleurs abdominales et DSC) | 12,1 % ^b | 5,1 % | 7,0 % [3,2 à 10,9 %] | 12,7 ^c | 3,0 % | 9,7 % [6,1 à 13,4 %] |
| Réponse sur le plan des DSC | 19,5 ^c | 6,3 % | 13,2 % [8,6 à 17,7 %] | 18,0 ^c | 5,0 % | 13,0 % [8,7 à 17,3 %] |

| Principaux paramètres d'évaluation de la réponse | Étude 1 | | | Étude 2 | | |
|---|-----------------------------|-------------------|--|-----------------------------|-------------------|--|
| | CONSTELLA 290 mcg (N = 405) | Placebo (N = 395) | Différence entre les traitements [IC à 95 %] | CONSTELLA 290 mcg (N = 401) | Placebo (N = 403) | Différence entre les traitements [IC à 95 %] |
| (≥ 3 DSC et augmentation ≥ 1 DSC par rapport au début de l'étude) | | | | | | |
| Réponse sur le plan des douleurs abdominales (réduction ≥ 30 %) | 34,3 % ^a | 27,1 % | 7,2 % [0,9 à 13,6 %] | 38,9 % ^c | 19,6 % | 19,3 % [13,2 à 25,4 %] |
| Réponse selon le paramètre combiné, 6 des 12 premières semaines (douleurs abdominales et DSC) | 33,6 % ^c | 21,0 % | 12,6 % [6,5 à 18,7 %] | 33,7 % ^c | 13,9 % | 19,8 % [14,0 à 25,5 %] |

^a $p \leq 0,05$; ^b $p < 0,001$; ^c $p < 0,0001$
Remarque : Analyses fondées sur les 12 premières semaines de traitement des études 1 et 2
SCI-C = syndrome du côlon irritable avec constipation; ITT = intention de traiter; IC = intervalle de confiance; DSC = défécation spontanée complète

Paramètres d'évaluation secondaires

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité secondaires faisaient appel à l'analyse de la réponse et des variations par rapport au début de l'étude. Les paramètres d'évaluation de la réponse étaient fondés sur la réponse du patient sur le plan des DSC hebdomadaires ou sur le plan des douleurs abdominales pendant au moins 6 des 12 premières semaines de traitement. Dans le cas du paramètre d'évaluation de la réponse sur le plan des DSC pendant 6 des 12 premières semaines, le patient devait présenter une augmentation d'au moins 1 DSC par semaine, par rapport au début de l'étude, pendant au moins 6 des 12 premières semaines de traitement. Dans le cas du paramètre d'évaluation de la réponse sur le plan des douleurs abdominales, le patient devait présenter une réduction d'au moins 30 % des douleurs abdominales moyennes, par rapport au début de l'étude.

Les paramètres d'évaluation secondaires faisant appel à l'analyse des variations observées du début de l'étude jusqu'à la semaine 12 portaient sur la fréquence des DSC et des DS, la consistance des selles, l'intensité des efforts à la défécation, les pires douleurs abdominales, la gêne abdominale, les ballonnements et le pourcentage de jours sans douleur abdominale.

Dans les études 1 et 2, en ce qui concerne les paramètres d'évaluation relatifs aux DSC et aux douleurs abdominales pendant 6 des 12 premières semaines de traitement, le nombre de patients traités par CONSTELLA à 290 mcg ayant obtenu une réponse était significativement supérieur sur le plan statistique à celui des patients ayant reçu le placebo (Tableau 7).

Tableau 7 - Résultats relatifs aux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement du SCI-C (paramètres d'évaluation de la réponse pendant 6 des 12 premières semaines de traitement, population en ITT)

| Paramètres d'évaluation secondaires de la réponse | Étude 1 | | | Étude 2 | | |
|--|-----------------------------|-------------------|--|-----------------------------|-------------------|--|
| | CONSTELLA 290 mcg (N = 405) | Placebo (N = 395) | Différence entre les traitements (%) [IC à 95 %] | CONSTELLA 290 mcg (N = 401) | Placebo (N = 403) | Différence entre les traitements (%) [IC à 95 %] |
| Réponse sur le plan des DSC (augmentation ≥ 1 DSC par rapport au début de l'étude) | 48,6 % ^c | 29,6 % | 19,0 % [12,4 à 25,7 %] | 47,6 % ^c | 22,6 % | 25,1 % [18,7 à 31,4 %] |
| Réponse sur le plan des douleurs abdominales (réduction ≥ 30 % des douleurs abdominales) | 50,1 % ^b | 37,5 % | 12,7 % [5,8 à 19,5 %] | 48,9 % ^c | 34,5 % | 14,4 % [7,6 à 21,1 %] |

^a $p \leq 0,05$; ^b $p < 0,001$; ^c $p < 0,0001$
Remarque : Analyses fondées sur les 12 premières semaines de traitement des études 1 et 2
SCI-C = syndrome du côlon irritable avec constipation; ITT = intention de traiter; DSC = défécation spontanée complète;
IC = intervalle de confiance

En ce qui concerne les paramètres faisant appel à l'analyse des variations par rapport au début de l'étude, les patients traités par CONSTELLA à 290 mcg dans les 2 études ont obtenu des améliorations significativement supérieures sur le plan statistique à celles des patients ayant reçu le placebo, tant sur le plan des symptômes abdominaux (douleurs, gêne et ballonnements) qu'intestinaux (intensité des efforts à la défécation, fréquence et consistance des selles) (Tableau 8). Dans une analyse des données groupées des études 1 et 2, 67 % des patients traités par CONSTELLA ont eu une DSC dans les 24 heures suivant la prise de leur première dose, comparativement à 42 % des patients ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$).

Tableau 8 - Résultats relatifs aux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement du SCI-C (variation moyenne par rapport au début de l'étude, population en ITT)

| Paramètre sur 12 semaines | Étude 1 | | | Étude 2 | | |
|--|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|
| | CONSTELLA 290 mcg (N = 405) | Placebo (N = 395) | DMMC [IC à 95 %] | CONSTELLA 290 mcg (N = 401) | Placebo (N = 403) | DMMC [IC à 95 %] |
| DSC/semaine | 2,3 ^c | 0,7 | 1,6 [1,2 à 1,9] | 2,2 ^c | 0,7 | 1,5 [1,2 à 1,9] |
| DS/semaine | 3,9 ^c | 1,1 | 2,8 [2,3 à 3,2] | 4,0 ^c | 1,3 | 2,7 [2,3 à 3,2] |
| Consistance des selles (score à l'échelle de Bristol) | 2,1 ^c | 0,7 | 1,4 [1,3 à 1,6] | 1,9 ^c | 0,6 | 1,3 [1,1 à 1,5] |
| Intensité des efforts à la défécation (échelle ordinaire de 5 points) | -1,3 % ^c | -0,7 | -0,7 [-0,8 à -0,5] | -1,2 ^c | -0,7 | -0,6 [-0,7 à -0,5] |
| Pires douleurs abdominales (échelle d'évaluation numérique de 11 points) | -1,9 ^c | -1,1 | -0,7 [-1,0 à -0,5] | -1,9 ^c | -1,1 | -0,8 [-1,0 à -0,5] |
| Gêne abdominale (échelle d'évaluation numérique de 11 points) | -2,0 ^c | -1,2 | -0,7 [-1,0 à -0,5] | -1,9 ^c | -1,1 | -0,8 [-1,1 à -0,6] |
| Ballonnements (échelle d'évaluation numérique de 11 points) | -1,9 ^c | -1,1 | -0,8 [-1,1 à -0,6] | -1,9 ^c | -1,0 | -0,9 [-1,1 à -0,6] |
| Pourcentage de jours sans douleur abdominale | 9,8 ^a | 5,3 | 4,5 [1,9 à 7,2] | 10,5 ^b | 4,8 | 5,7 [2,9 à 8,5] |

^a $p \leq 0,05$; ^b $p < 0,001$; ^c $p < 0,0001$

Remarque : Analyses fondées sur les 12 premières semaines de traitement des études 1 et 2

SCI-C = syndrome du côlon irritable avec constipation; ITT = intention de traiter; DMMC = différence des moyennes des moindres carrés, DS = défécation spontanée, DSC = défécation spontanée complète; IC = intervalle de confiance

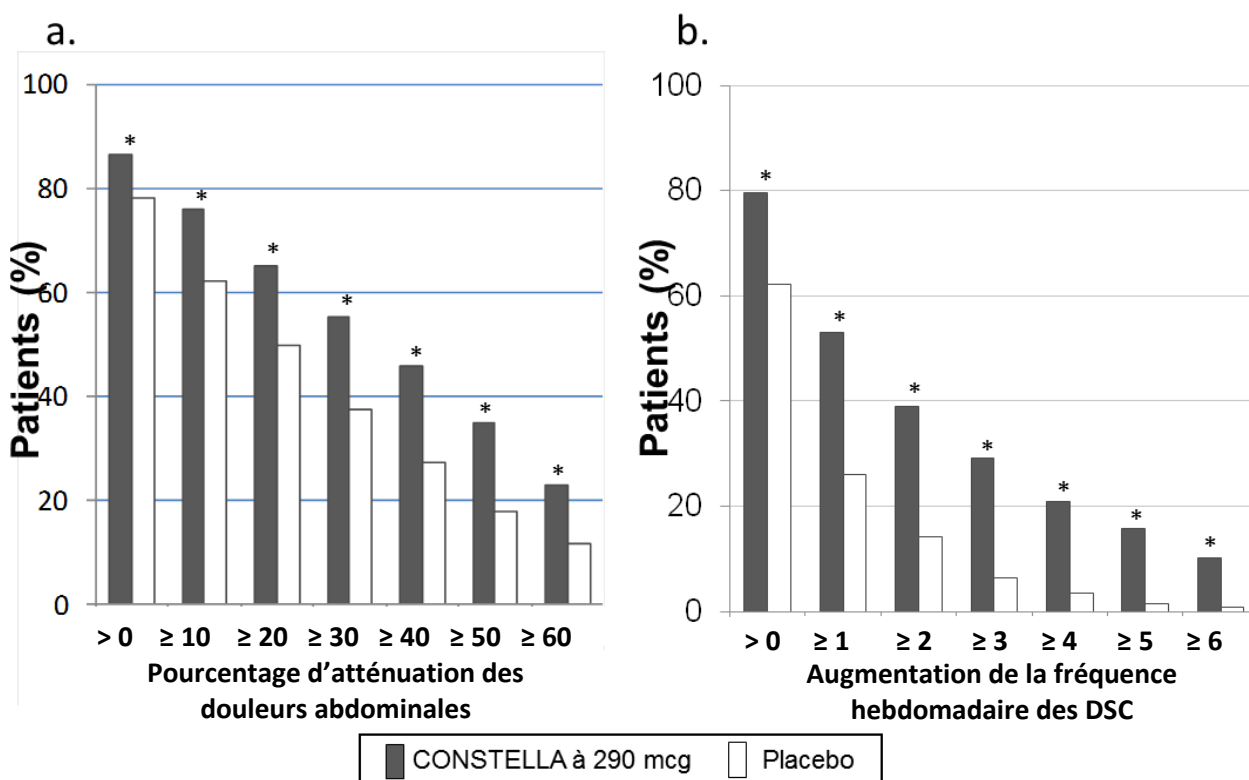
Une atténuation des douleurs abdominales et une augmentation de la fréquence des DSC par rapport au début de l'étude ont été observées au cours des 12 premières semaines de la période de traitement des 2 études. En ce qui concerne la variation par rapport au début de l'étude du score à l'échelle d'évaluation des douleurs abdominales de 11 points, CONSTELLA à 290 mcg a commencé à se distinguer du placebo à 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

par CONSTELLA et le placebo, en ce qui a trait au score d'évaluation des douleurs abdominales, était une réduction d'environ 1,0 point dans les 2 études (sur une échelle de 11 points).

L'effet maximal sur la fréquence des DSC a été atteint pendant la première semaine. En ce qui concerne la variation de la fréquence des DSC entre le début de l'étude et la semaine 12, la différence entre le placebo et CONSTELLA était d'environ 1,5 DSC par semaine dans les 2 études.

La proportion de patients ayant satisfait aux critères de réponse a été analysée tant pour l'accroissement du taux d'atténuation des douleurs abdominales que pour l'augmentation de la fréquence des DSC à la semaine 12, par rapport au début de l'étude. Dans chaque cas, la proportion de patients traités par CONSTELLA à 290 mcg ayant satisfait au critère de réponse était significativement supérieure sur le plan statistique à celle des patients ayant reçu le placebo (Figure 1).

Figure 1 - Pourcentage de patients présentant (a) une atténuation donnée des douleurs abdominales et (b) une augmentation donnée de la fréquence des DSC pendant les 12 premières semaines de traitement du SCI-C (études 1 et 2, population en ITT groupée)



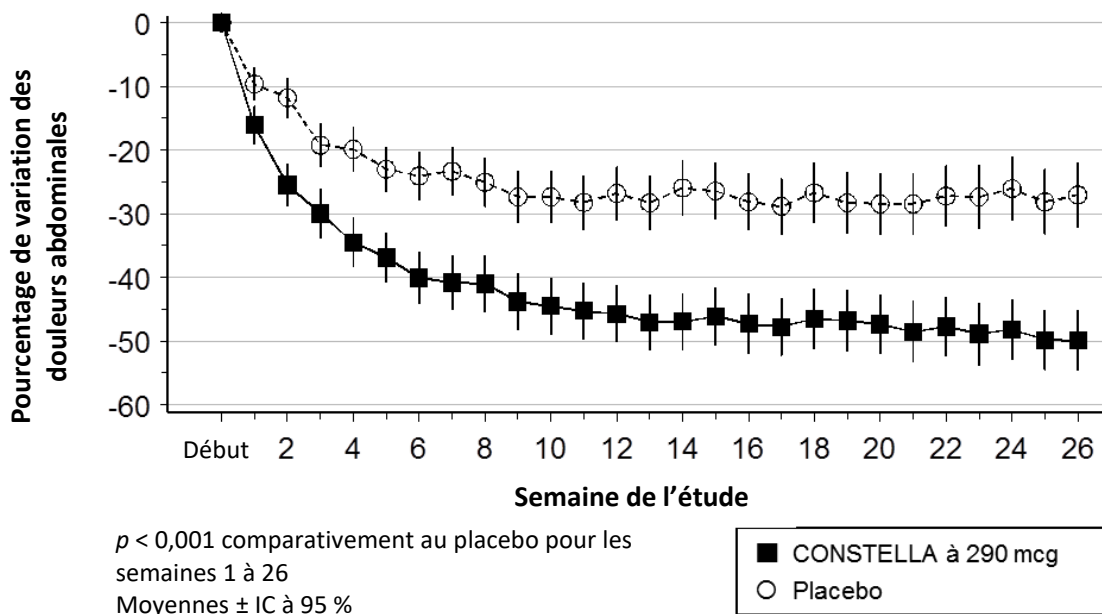
*Valeur de $p < 0,0001$ comparativement au placebo

DSC = défécation spontanée complète; SCI-C = syndrome du côlon irritable avec constipation; ITT = intention de traiter

La Figure 2 présente les résultats relatifs à l'atténuation des douleurs abdominales (% de variation par rapport au début de l'étude) durant chacune des 26 semaines de traitement de l'étude 2. CONSTELLA à 290 mcg s'est distingué du placebo de façon significative sur le plan statistique, distinction qui était présente à 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'augmentation de la fréquence des DSC pendant toute la

période de traitement de 26 semaines. L'effet maximal sur la fréquence des DSC a été atteint à la semaine 1, mais l'effet sur les douleurs abdominales a continué de s'accroître jusqu'aux semaines 6 à 8.

Figure 2 - Étude 2 – Pourcentage moyen d'atténuation des douleurs abdominales par semaine sur une période de 26 semaines chez des patients atteints du SCI-C



SCI-C = syndrome du côlon irritable avec constipation; IC = intervalle de confiance

Pendant la période de sevrage à répartition aléatoire de 4 semaines de l'étude 1, les patients qui avaient reçu CONSTELLA au cours de la période de traitement de 12 semaines ont été à nouveau répartis aléatoirement afin de recevoir un placebo ou de poursuivre le traitement par CONSTELLA à 290 mcg. Chez les patients traités par CONSTELLA affectés au groupe placebo au moment de la deuxième répartition aléatoire, la fréquence des DSC et l'intensité des douleurs abdominales sont revenues vers leurs valeurs initiales en 1 semaine, sans signe d'effet de « rebond » (aggravation) comparativement au début de l'étude. Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par CONSTELLA, la réponse au traitement s'est maintenue durant les 4 semaines additionnelles. Les patients qui avaient reçu un placebo et qui sont ensuite passés à CONSTELLA ont présenté une augmentation de la fréquence des DSC et une atténuation des douleurs abdominales semblables à celles observées chez les patients qui avaient reçu CONSTELLA durant la période de traitement.

Évaluation de la qualité de vie

Le questionnaire IBS-QoL (*Irritable Bowel Syndrome – Quality of Life* [syndrome du côlon irritable – qualité de vie]) a servi à évaluer les répercussions du SCI sur la qualité de vie des patients dans les études pivots de phase III. Le questionnaire IBS-QoL évaluait 8 dimensions – dysphorie, perturbation des activités, image corporelle, préoccupations relatives à la santé, évitement alimentaire, réaction sociale, activité sexuelle et relations – sur une échelle de 0 à 100. Une analyse regroupant les résultats au questionnaire IBS-QoL à la semaine 12 a révélé qu'une proportion supérieure de patients qui recevaient CONSTELLA à 290 mcg présentaient une réponse au traitement, comparativement à ceux qui recevaient le placebo, en ce qui concerne le score total et les scores aux 8 sous-échelles ($p < 0,05$)

pour tous les scores). Le Tableau 9 donne un aperçu des résultats des patients des études 1 et 2 ayant présenté une réponse, en fonction du score au questionnaire IBS-QoL.

Tableau 9 - Résultats relatifs à la qualité de vie chez des patients ayant reçu CONSTELLA dans le traitement du SCI-C (analyse des patients ayant présenté une réponse, population en ITT groupée)

| Paramètre du questionnaire IBS-QoL | CONSTELLA 290 mcg N = 805 | Placebo N = 797 | CONSTELLA 290 mcg N = 805 | Placebo N = 797 |
|--------------------------------------|---|--------------------|---|--------------------|
| | % de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 10 points | | % de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 14 points | |
| Score total au questionnaire IBS-QoL | 64,3 % ^d | 52,5 % | 53,8 % ^d | 39,0 % |
| Dysphorie | 62,0 % ^b | 53,6 % | 56,2 % ^d | 45,7 % |
| Image corporelle | 71,7 % ^d | 59,5 % | 62,1 % ^d | 43,2 % |
| Préoccupations relatives à la santé | 67,6 % ^d | 56,1 % | 67,6 % ^d | 56,1 % |
| Évitement alimentaire | 57,4 % ^d | 46,6 % | 57,4 % ^d | 46,6 % |
| Réaction sociale | 52,5 % ^b | 44,5 % | 42,4 % ^c | 32,9 % |
| Activité sexuelle | 54,2 % ^c | 44,4 % | 37,9 % ^d | 26,9 % |
| Relations | 41,6 % ^b | 34,7 % | 41,6 % ^b | 34,7 % |
| Perturbation des activités | 54,7 % ^a | 48,5 % | 47,5 % ^b | 39,0 % |

^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$; ^d $p < 0,0001$ (comparativement au placebo, test de Cochran-Mantel-Haenszel)

SCI-C = syndrome du côlon irritable avec constipation; ITT = intention de traiter; IBS-QoL = questionnaire sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable

Constipation idiopathique chronique (CIC)

Tableau 10 - Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux études cliniques appuyant l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement de la CIC (population en ITT)

| N° de l'étude | Plan et durée de l'étude | Posologie orale | Sujets de l'étude (N) [Femmes/Hommes (F/H)] | Âge moyen (plage) | Caractéristiques moyennes au début de l'étude |
|---------------|---|--|---|-------------------|---|
| 3 | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et à groupes parallèles de 12 semaines Plus Période de sevrage à répartition aléatoire de 4 semaines | CONSTELLA 145 mcg ou 290 mcg 1 fois par jour | N = 642 [F = 561; H = 81] | 48,0 (18 à 85) | DSC/sem. : 0,3 (0,0 à 2,9) |
| 4 | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et à groupes parallèles de 12 semaines | CONSTELLA 145 mcg ou 290 mcg 1 fois par jour | N = 630 [F = 570; H = 60] | 47,6 (20 à 83) | DSC/sem. : 0,3 (0,0 à 2,4) |
| 5 | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et à groupes parallèles de 12 semaines | CONSTELLA 72 mcg ou 145 mcg 1 fois par jour | N = 1 223 [F = 942; H = 281] | 46,0 (18 à 90) | DSC/sem. : 0,2 (0,0 à 2,9) |

CIC = constipation idiopathique chronique; ITT = intention de traiter; DSC = défécation spontanée complète

L'efficacité de CONSTELLA dans le traitement de la CIC a été établie dans le cadre de 2 études multicentriques à double insu, à répartition aléatoire et comparatives avec placebo menées chez des adultes (études 3 et 4). Au total, 642 patients dans l'étude 3 et 630 patients dans l'étude 4 ont reçu

CONSTELLA, à la dose recommandée de 145 mcg ou à la dose de 290 mcg, ou un placebo, 1 fois par jour, dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du médicament. Le Tableau 10 ci-dessus résume le plan des études et les caractéristiques démographiques des patients qui y ont participé. Dans ces 2 études 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 (étude 5) a été établie en utilisant le même paramètre d'évaluation (réponse globale sur le plan des DSC sur 12 semaines) que celui des études 3 et 4.

Tous les patients répondaient aux critères de Rome II modifiés (études 3 et 4) et aux critères de Rome III (étude 5) pour la constipation fonctionnelle. Les critères de Rome II modifiés consistaient en moins de 3 DS par semaine et en la présence de 1 des symptômes suivants, durant au moins 12 semaines (pas nécessairement consécutives) au cours des 12 mois précédents (Rome II) ou qui est apparu au moins 6 mois avant l'établissement du diagnostic (Rome III) :

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

Les patients devaient également avoir moins de 3 DSC par semaine et 6 DS 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.

Le plan des études était identique durant les 12 premières semaines. L'étude 3 comportait également une période de sevrage à répartition aléatoire de 4 semaines additionnelle. Au cours des études, les patients pouvaient continuer à prendre des doses stables de laxatifs mucilagineux ou émoullissants, mais ne pouvaient pas prendre de bismuth, d'agents procinétiques ni d'autres médicaments destinés au traitement de la constipation chronique, y compris les laxatifs (à l'exception du bisacodyl, le médicament de secours précisé dans le protocole).

Résultats des études

Études 3 et 4

L'efficacité de CONSTELLA a été évaluée à l'aide d'analyses de l'ensemble des patients ayant obtenu une réponse (principal paramètre d'évaluation) et d'analyses des variations par rapport au début de l'étude (paramètres d'évaluation secondaires). Les résultats relatifs aux paramètres d'évaluation provenaient des renseignements fournis quotidiennement par les patients dans des journaux électroniques, par l'intermédiaire d'un système de réponse vocale interactif.

Dans chaque étude pivot, les résultats associés aux 2 doses de CONSTELLA étaient statistiquement supérieurs au placebo, en ce qui a trait aux paramètres 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 paramètre d'évaluation

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

Dans les 2 études pivots (études 3 et 4), CONSTELLA a produit des résultats statistiquement supérieurs, comparativement au placebo, pour ce qui est du principal paramètre d'évaluation de l'efficacité dans le traitement de la CIC. Dans les 2 études, la proportion de patients ayant obtenu une réponse sur le plan

des DSC était significativement supérieure sur le plan statistique avec CONSTELLA, comparativement au placebo. Les résultats sont résumés au Tableau 11 et au Tableau 12.

Tableau 11 - Étude 3 – Résultats relatifs au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement de la CIC (population en ITT)

| | Étude 3 | | | | |
|---|----------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| | Placebo (N = 209) | CONSTELLA 145 mcg (N = 217) | Différence entre les traitements [IC à 95 %] | CONSTELLA 290 mcg (N = 216) | Différence entre les traitements [IC à 95 %] |
| Patients ayant présenté une réponse sur le plan des DSC (≥ 3 DSC et augmentation ≥ 1 DSC, comparativement au début de l'étude) | 3,3 % | 21,2 % ^a | 17,8 % [11,9 à 23,8 %] | 19,4 % ^a | 16,1 % [10,3 à 21,9 %] |
| ^a $p < 0,0001$ CIC = constipation idiopathique chronique; ITT = intention de traiter; IC = intervalle de confiance; DSC = défécation spontanée complète | | | | | |

Tableau 12 - Étude 4 – Résultats relatifs au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement de la CIC (population en ITT)

| | Étude 4 | | | | |
|--|----------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| | Placebo (N = 215) | CONSTELLA 145 mcg (N = 213) | Différence entre les traitements [IC à 95 %] | CONSTELLA 290 mcg (N = 202) | Différence entre les traitements [IC à 95 %] |
| Patients ayant présenté une réponse sur le plan des DSC^{a,b} (≥ 3 DSC et augmentation ≥ 1 DSC, comparativement au début de l'étude) | 6,0 % | 16,0 % ^a | 9,9 % [4,1 à 15,8 %] | 21,3 % ^b | 15,2 % [8,8 à 21,7 %] |
| ^a $p \leq 0,05$; ^b $p < 0,0001$ CIC = constipation idiopathique chronique; ITT = intention de traiter; IC = intervalle de confiance; DSC = défécation spontanée complète | | | | | |

Paramètres d'évaluation secondaires

Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la variation, entre le début de l'étude et la semaine 12, de la fréquence des DSC et des DS, de la consistance des selles, de l'intensité des efforts à la défécation, de la gêne abdominale, des ballonnements et de la gravité de la constipation.

Les patients traités par CONSTELLA dans le cadre des 2 études présentaient des améliorations significativement supérieures sur le plan statistique, comparativement à ceux ayant reçu le placebo, à l'égard de tous les paramètres d'évaluation secondaires, y compris la variation, du début de l'étude jusqu'à la 12^e semaine, de la fréquence des DSC et des DS, de la consistance des selles (selon l'échelle de Bristol), de l'intensité des efforts à la défécation, de la gêne abdominale, des ballonnements et de la gravité de la constipation (Tableau 13 et Tableau 14).

Dans les études 3 et 4, la fréquence des DSC 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 DSC entre le début de l'étude et la semaine 12, la différence entre le placebo et CONSTELLA était d'environ 1,5 DSC.

Tableau 13 - Étude 3 – Résultats relatifs aux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement de la CIC (variation moyenne par rapport au début de l'étude, population en ITT)

| Paramètre sur 12 semaines | Placebo (N = 209) | CONSTELLA 145 mcg (N = 217) | DMMC (IC à 95 %) | CONSTELLA 290 mcg (N = 216) | DMMC (IC à 95 %) |
|---|-------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| DSC/semaine | 0,5 | 1,9 ^c | 1,5 (1,0 à 1,9) | 2,0 ^c | 1,6 (1,2 à 2,0) |
| DS/semaine | 1,1 | 3,0 ^c | 2,0 (1,4 à 2,5) | 3,0 ^c | 1,9 (1,4 à 2,5) |
| Consistance des selles* | 0,6 | 1,9 ^c | 1,3 (1,1 à 1,5) | 1,8 ^c | 1,3 (1,0 à 1,5) |
| Intensité des efforts à la défécation** | -0,5 | -1,1 ^c | -0,6 (-0,7 à -0,5) | -1,2 ^c | -0,6 (-0,8 à -0,5) |
| Gêne abdominale** | -0,3 | -0,5 ^b | -0,2 (-0,3 à -0,1) | -0,4 ^a | -0,1 (-0,2 à 0,0) |
| Ballonnements** | -0,2 | -0,5 ^c | -0,2 (-0,3 à -0,1) | -0,4 ^a | -0,2 (-0,3 à -0,1) |
| Gravité de la constipation** | -0,3 | -0,9 ^c | -0,6 (-0,8 à -0,5) | -0,8 ^c | -0,5 (-0,7 à -0,4) |

^a $p \leq 0,05$; ^b $p < 0,001$; ^c $p < 0,0001$
* Score à l'échelle de Bristol, ** Échelle ordinale de 5 points
CIC = constipation idiopathique chronique; ITT = intention de traiter; DMMC = différence des moyennes des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; DSC = défécation spontanée complète; DS = défécation spontanée

Tableau 14 - Étude 4 – Résultats relatifs aux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité de CONSTELLA dans le traitement de la CIC (variation moyenne par rapport au début de l'étude, population en ITT)

| Paramètre sur 12 semaines | Placebo (N = 215) | CONSTELLA 145 mcg (N = 213) | DMMC (IC à 95 %) | CONSTELLA 290 mcg (N = 202) | DMMC (IC à 95 %) |
|---|-------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| DSC/semaine | 0,6 | 2,0 ^b | 1,4 (0,9 à 1,9) | 2,7 ^b | 2,0 (1,5 à 2,6) |
| DS/semaine | 1,1 | 3,4 ^b | 2,3 (1,7 à 3,0) | 3,7 ^b | 2,6 (1,9 à 3,2) |
| Consistance des selles* | 0,6 | 1,8 ^b | 1,3 (1,0 à 1,5) | 2,0 ^b | 1,4 (1,2 à 1,7) |
| Intensité des efforts à la défécation** | -0,6 | -1,1 ^b | -0,6 (-0,7 à -0,4) | -1,2 ^b | -0,7 (-0,8 à -0,5) |
| Gêne abdominale** | -0,3 | -0,5 ^a | -0,2 (-0,3 à -0,1) | -0,5 ^b | -0,2 (-0,3 à -0,1) |
| Ballonnements** | -0,2 | -0,4 ^a | -0,2 (-0,3 à -0,1) | -0,5 ^b | -0,3 (-0,4 à -0,1) |
| Gravité de la constipation** | -0,3 | -0,9 ^b | -0,6 (-0,8 à -0,5) | -1,0 ^b | -0,6 (-0,8 à -0,5) |

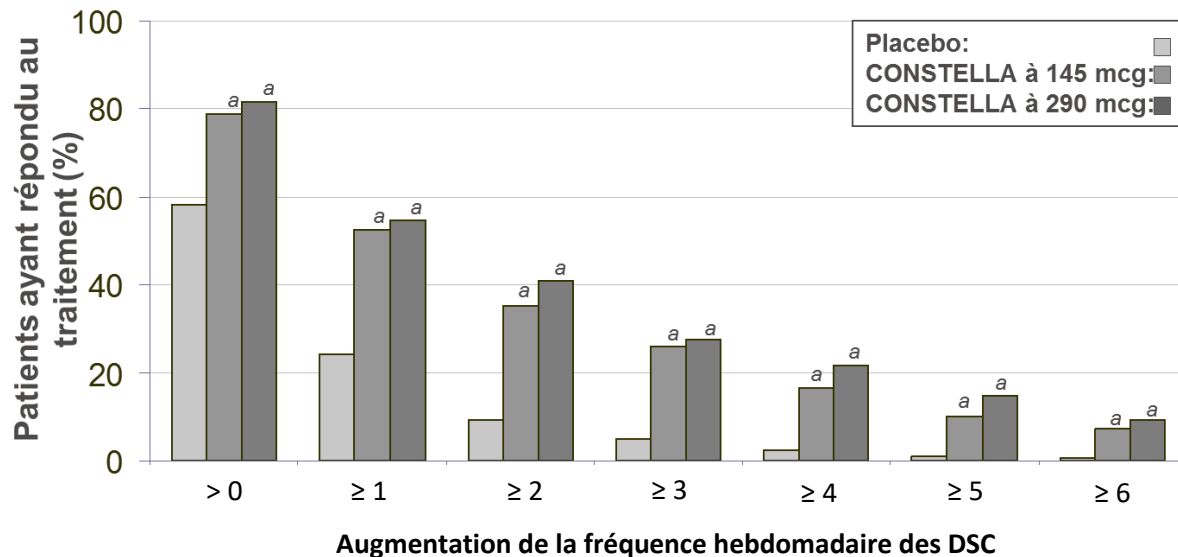
^a $p \leq 0,001$; ^b $p < 0,0001$

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

CIC = constipation idiopathique chronique; ITT = intention de traiter; DMMC = différence des moyennes des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; DSC = défécation spontanée complète; DS = défécation spontanée

Les proportions de patients ayant satisfait aux critères de réponse concernant l'augmentation de la fréquence des selles, par paliers, durant 12 semaines de traitement, par rapport au début de l'étude (c.-à-d. augmentations > 0 , ≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 et ≥ 6 des DSC par semaine) ont été analysées. Dans chaque cas, la proportion de patients traités par l'une ou l'autre dose de CONSTELLA qui ont satisfait au critère de réponse était significativement supérieure sur le plan statistique à celle des patients ayant reçu le placebo (Figure 3).

Figure 3 - Pourcentage de patients atteints de CIC ayant présenté une augmentation de la fréquence des DSC par paliers (études 3 et 4, population en ITT)



^a Valeur de $p \leq 0,0001$, comparativement au placebo

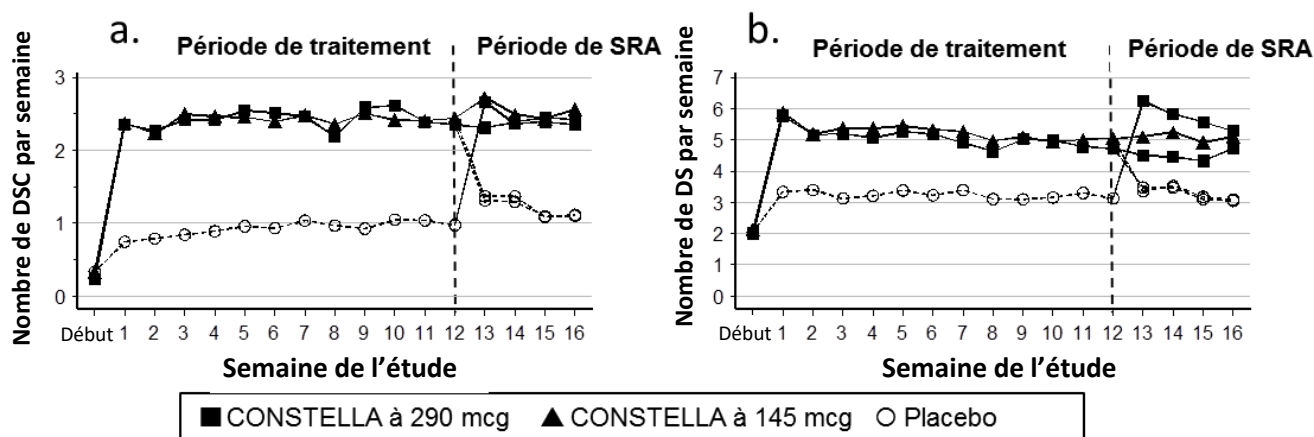
$p \leq 0,0001$ pour toutes les comparaisons entre le linaclotide et le placebo

CIC = constipation idiopathique chronique; DSC = défécation spontanée complète; ITT = intention de traiter

En ce qui concerne la fréquence des DSC et des DS, chaque dose de CONSTELLA s'est distinguée du placebo de façon significative sur le plan statistique la première semaine, distinction qui s'est maintenue durant les 12 semaines de la période de traitement ($p < 0,001$ pour chaque dose, comparativement au placebo, lors de toutes les évaluations) dans les 2 études.

Pendant la période de sevrage à répartition aléatoire de 4 semaines de l'étude 3, les patients qui avaient reçu CONSTELLA au cours de la période de traitement de 12 semaines ont été à nouveau répartis aléatoirement afin de recevoir un placebo ou de poursuivre le traitement par CONSTELLA à la même dose que durant la période de traitement. Chez les patients traités par CONSTELLA affectés au groupe placebo au moment de la deuxième répartition aléatoire, la fréquence des DSC et des DS est revenue vers la valeur initiale en 1 semaine, sans signe d'effet « rebond » (aggravation) comparativement au début de l'étude. Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par CONSTELLA, la réponse au traitement s'est maintenue durant les 4 semaines additionnelles. Les patients qui avaient reçu un placebo et qui sont ensuite passés à CONSTELLA ont présenté une augmentation de la fréquence des DSC et des DS semblable à celle observée chez les patients qui prenaient CONSTELLA durant la période de traitement (Figure 4).

Figure 4 - Étude 3 – Fréquence moyenne des DSC (a) et des DS (b) par semaine, durant la période de traitement de 12 semaines et la période de sevrage à répartition aléatoire de 4 semaines



DSC = défécation spontanée complète; DS = défécation spontanée; SRA = sevrage à répartition aléatoire

Évaluation de la qualité de vie

Le questionnaire PAC-QoL (*Patient Assessment of Constipation – Quality of Life* [évaluation de la constipation par le patient – qualité de vie]) a servi à évaluer les répercussions de la constipation sur la qualité de vie des patients dans le cadre des études pivots de phase III. Le questionnaire PAC-QoL évaluait 4 dimensions – gêne physique, gêne psychosociale, inquiétudes/préoccupations et satisfaction – sur une échelle de 0 à 4. Une analyse des données regroupant les résultats au questionnaire PAC-QoL à la semaine 12 a révélé qu’une proportion supérieure de patients qui recevaient CONSTELLA à 145 mcg ou à 290 mcg présentaient une réponse au traitement que de patients qui recevaient le placebo, en ce qui concerne le score total et les scores aux 4 sous-échelles ($p < 0,05$ pour tous les scores). Le Tableau 15 donne un aperçu des résultats groupés des patients des études 3 et 4 ayant présenté une réponse, en fonction du score au questionnaire PAC-QoL.

Tableau 15 - Résultats relatifs à la qualité de vie chez des patients ayant reçu CONSTELLA dans le traitement de la CIC (analyse des patients ayant présenté une réponse, population en ITT groupée)

| Paramètre du questionnaire PAC-QoL | CONSTELLA à 145 mcg N = 430 | CONSTELLA à 290 mcg N = 418 | Placebo N = 423 |
|--------------------------------------|--|--------------------------------|---------------------|
| | Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 1 point | | |
| Score total au questionnaire PAC-QoL | 43,6 % ^b | 41,0 % ^b | 23,4 % ^b |
| Satisfaction | 53,8 % ^b | 52,3 % ^b | 28,3 % ^b |
| Gêne physique | 55,4 % ^b | 54,6 % ^b | 30,8 % ^b |
| Inquiétudes/ préoccupations | 48,1 % ^b | 45,1 % ^b | 26,7 % ^b |

| Paramètre du questionnaire PAC-QoL | CONSTELLA à 145 mcg N = 430 | CONSTELLA à 290 mcg N = 418 | Placebo N = 423 |
|------------------------------------|--|--------------------------------|---------------------|
| | Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration \geq 1 point | | |
| Gêne psychosociale | 24,7 % ^a | 29,1 % ^b | 18,6 % ^b |

^a $p \leq 0,05$; ^b $p < 0,0001$ (comparativement au placebo, test de Cochran-Mantel-Haenszel)

CIC = constipation idiopathique chronique; ITT = intention de traiter; PAC-QoL = *Patient Assessment of Constipation – Quality of Life* (évaluation de la constipation par le patient – qualité de vie)

Étude portant sur la dose de 72 mcg (étude 5)

L'efficacité de la dose de 72 mcg a été établie en utilisant le même paramètre d'évaluation (réponse globale sur le plan des DSC sur 12 semaines) que celui des études 3 et 4. En outre, pour évaluer si la réponse se maintenait au fil du temps, une analyse distincte (maintien de la réponse sur le plan des DSC) a été réalisée : les patients ayant obtenu une réponse correspondaient à ceux ayant présenté une réponse globale durant 12 semaines et une réponse sur le plan des DSC chaque semaine pendant au moins 3 des 4 dernières semaines de la période de traitement.

Les taux de réponse pour le paramètre d'évaluation de la réponse globale sur le plan des DSC étaient de 13,4 % pour CONSTELLA à 72 mcg, de 12,4 % pour CONSTELLA à 145 mcg et de 4,7 % pour le placebo. Les résultats pour les patients ayant maintenu une réponse sur le plan des DSC durant 12 semaines étaient les suivants : 12,4 % pour CONSTELLA à 72 mcg, 11,2 % pour CONSTELLA à 145 mcg et 4,7 % pour le placebo.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité d'une dose unique

Chez le rat, aucune exposition générale au linaclotide n'a été décelée 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). Aucun effet associé au linaclotide sur la survie, le poids corporel, la consommation de nourriture, les signes cliniques ou les évaluations macroscopiques n'a été observé. Il a été établi que la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat (pour les 2 sexes) était \geq 5,0 mg/kg administrés par voie orale en une dose unique.

Une dose unique de 0,5 mg/kg, de 1,5 mg/kg, de 3,0 mg/kg ou de 5,0 mg/kg de linaclotide a été administrée par voie orale à des macaques de Buffon. Les singes ayant reçu une dose unique par voie orale \geq 1,5 mg/kg ont présenté des variations de la consistance des selles (selles non formées et (ou) liquides), une réduction qualitative de la consommation de nourriture et (ou) une distension abdominale. Aucune variation significative des valeurs relatives au poids corporel de ces animaux n'a été signalée. Un singe ayant reçu par voie orale une dose de 1,5 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs a présenté des selles non formées et liquides durant toute la période d'administration et une légère distension abdominale à la quatrième journée d'administration. Ces résultats démontrent que le linaclotide était bien toléré par les macaques de Buffon 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 à des doses $\geq 1,5$ mg/kg/jour administrées par voie orale.

Toxicité de doses répétées

Des études portant sur l'administration de doses répétées de linaclotide par voie orale ont été effectuées chez la souris, le rat et le singe. Dans le cadre d'études conformes aux 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 n'a été associée à aucune observation notable à une dose de 20 mg/kg/jour chez le rat et a été associée à des variations réversibles de la consistance des selles à une dose de 5 mg/kg/jour chez le singe. Dans une étude conforme aux 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.

Dans une étude conforme aux BPL sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale à des rats et à des singes, le linaclotide n'a produit aucun effet considéré comme indésirable lorsqu'il était administré jusqu'à concurrence de 13 semaines, à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour chez le rat et jusqu'à 5 mg/kg/jour chez le singe. Des variations réversibles de la consistance des selles ont été observées chez le singe; il s'agit de l'effet pharmacologique exagéré du linaclotide. Dans une étude conforme aux BPL sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale à des souris d'une durée de 13 semaines, des décès liés à l'administration du linaclotide à des doses ≥ 100 mg/kg/jour ont été observés. Des changements microscopiques liés au linaclotide ont été constatés dans le système lymphoïde (rate et thymus), le tractus gastro-intestinal (estomac, cæcum), les reins et le cœur, à des doses ≥ 100 mg/kg/jour, tant chez les mâles que chez les femelles. La DSENO du linaclotide administré par voie orale 1 fois par jour pendant 13 semaines chez la souris était de 20 mg/kg/jour.

En raison de la sensibilité accrue des souris à l'administration de linaclotide, cette espèce a été retenue pour mener une étude conforme aux BPL d'une durée de 26 semaines sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale à des rongeurs. Dans cette étude de toxicité de 26 semaines, des décès ont été observés tôt au cours de l'étude dans le groupe recevant des doses élevées (100 mg/kg/jour ou 80 mg/kg/jour). Cependant, aucun changement à l'examen anatomopathologique clinique ni aucun signe macroscopique ou microscopique lié au linaclotide n'a été constaté, peu importe la dose du médicament ou le sexe de l'animal. Selon les décès observés, la DSENO du linaclotide administré par voie orale pendant 26 semaines chez la souris était de 20 mg/kg/jour.

Dans une étude conforme aux BPL de 39 semaines menée chez le singe, des variations de la consistance des selles (selles liquides) ont été observées à toutes les doses évaluées, chez les 2 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 (1 mâle recevant la dose intermédiaire [10 mg/kg/jour] et 1 femelle recevant la dose élevée [50 mg/kg/jour]) ont été euthanasiés alors qu'ils étaient moribonds en raison de l'évacuation importante de selles liquides (c.-à-d. diarrhée) et d'une déshydratation progressive connexe. Le décès de ces singes a été attribué 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 2 animaux euthanasiés alors qu'ils étaient moribonds. Chez les autres animaux de l'étude qui ont survécu jusqu'à la nécropsie prévue, aucun changement associé au linaclotide à l'examen anatomopathologique clinique ni aucun signe macroscopique ou microscopique n'a été observé. Selon les décès observés, la DSENO du linaclotide administré par voie orale pendant 39 semaines chez le singe était de 5 mg/kg/jour.

Cancérogénicité : Dans le cadre d'études de cancérogénicité d'une durée de 2 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 la souris, à des doses allant jusqu'à 6 000 mcg/kg/jour.

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le linaclotide n'a eu 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.

Le potentiel tératogène du linaclotide a été étudié 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 aucun effet sur le développement embryo-fœtal. Chez la souris, des doses supérieures ou égales à 40 mg/kg/jour administrées par voie orale ont provoqué une grave toxicité maternelle, qui s'est manifestée notamment par le décès, la réduction du poids de l'utérus gravide et des fœtus, et 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 embryo-fœtal chez la souris.

Toxicité chez les jeunes animaux : Dans une étude de détermination de la dose en fonction de la tolérabilité, le linaclotide administré par voie orale pendant 5 jours a été toléré à des doses plus élevées chez les souriceaux si le traitement était amorcé le 21^e jour, plutôt que le 14^e ou le 7^e jour suivant la mise bas. Chez la souris, les animaux plus jeunes étaient exposés à un risque accru de décès lié au linaclotide. Dans l'étude définitive conforme aux BPL d'une durée de 9 semaines sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale à des souriceaux à partir du 7^e jour suivant la mise bas, une hausse de la mortalité après l'administration de 1 ou 2 doses de linaclotide à 10 mcg/kg/jour a été notée jusqu'au 9^e jour suivant la mise bas. Cependant, la dose de 10 mcg/kg/jour a été bien tolérée après le 9^e jour suivant la mise bas durant le reste de la période de traitement chez les souriceaux survivants; aucun effet indésirable ou signe microscopique ni aucun effet sur le développement physique et les évaluations neurocomportementales qui auraient été associés au linaclotide n'a été observé. Selon les décès observés, la DSENO du linaclotide administré 1 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 la plus grande expression des récepteurs intestinaux de la guanylate cyclase de type C (GC-C) chez les jeunes animaux ou possiblement à d'autres facteurs, comme ceux relatifs à un appareil digestif immature (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [Populations particulières et états pathologiques](#)).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **CONSTELLA**®

Capsules de linaclotide

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

Mises en garde et précautions importantes

- CONSTELLA ne doit pas être administré aux enfants de moins de 6 ans, car les enfants peuvent présenter une diarrhée pouvant être grave. Cela peut nuire sérieusement à un enfant de moins de 6 ans.
- CONSTELLA n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans. On ignore si CONSTELLA est sûr d'emploi chez ces patients. Le médicament pourrait leur nuire.

Pourquoi utilise-t-on CONSTELLA?

CONSTELLA est utilisé pour traiter les affections suivantes chez l'adulte :

- syndrome du côlon irritable avec constipation.
- constipation idiopathique chronique. Le terme idiopathique signifie que la cause de la constipation est inconnue.

Comment CONSTELLA agit-il?

CONSTELLA agit en se liant à un récepteur dans votre intestin appelé guanylate cyclase de type C. Cela atténue les douleurs abdominales et permet aux liquides d'entrer dans l'intestin, ce qui aide à amollir les selles et à accroître leur fréquence d'évacuation. Cela peut également réduire les ballonnements et la gêne. CONSTELLA pourrait soulager les symptômes intestinaux après 1 semaine de traitement, mais les douleurs et la gêne pourraient prendre plus de temps à s'atténuer.

Quels sont les ingrédients de CONSTELLA?

Ingrédient médicamenteux : linaclotide

Ingrédients non médicamenteux :

Capsules à 145 mcg et à 290 mcg : chlorure de calcium dihydraté, gélatine, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, L-leucine, cellulose microcristalline, gomme laque et dioxyde de titane

Capsules à 72 mcg : chlorure de calcium dihydraté, gélatine, L-histidine, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, gomme laque, talc, dioxyde de titane

CONSTELLA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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

N'utilisez pas CONSTELLA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au linaclotide;
- vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients de CONSTELLA ou à l'un des composants du contenant (voir la section **Quels sont les ingrédients de CONSTELLA?**);
- vous présentez une obstruction intestinale, une affection caractérisée par un blocage des intestins.

Les enfants de moins de 6 ans ne doivent pas prendre CONSTELLA, car il n'est pas sûr d'emploi chez ces patients.

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

- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, car on ne sait pas si CONSTELLA peut être nocif pour l'enfant à naître;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Bien qu'on ne s'attende pas à ce que CONSTELLA passe dans le lait maternel, votre professionnel de la santé et vous devrez décider si la prise de CONSTELLA pendant l'allaitement est indiquée dans votre cas.

Autres mises en garde

CONSTELLA peut causer de la diarrhée. Une diarrhée légère ou modérée apparaît souvent au cours des 2 premières semaines de traitement par CONSTELLA. Si vous présentez une **diarrhée grave** (selles liquides persistantes) durant le traitement par CONSTELLA, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

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

Votre médecin ou votre pharmacien vous dira si vous pouvez prendre CONSTELLA sans danger avec vos autres médicaments. Avant de commencer à prendre tout médicament pendant votre traitement par CONSTELLA, parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé.

Comment CONSTELLA s'administre-t-il?

- Prenez CONSTELLA exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Prenez CONSTELLA 1 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 de la difficulté à avaler peuvent ouvrir les capsules et en saupoudrer le contenu sur de la compote de pommes ou le mélanger avec de l'eau avant de l'avaler.

On ignore si CONSTELLA peut être saupoudré sur d'autres aliments ou mélangé avec d'autres liquides. Si vous ne pouvez pas avaler la capsule, saupoudrez-en le contenu sur de la compote de pommes ou mélangez-le avec de l'eau.

Pour prendre le médicament avec de la compote de pommes :

- Ouvrez la capsule CONSTELLA et saupoudrez tous les granules sur 1 cuillerée à thé de compote de pommes à la température ambiante dans un contenant propre.
- Avalez immédiatement tous les granules et la compote de pommes. Ne gardez pas la compote de pommes pour la prendre plus tard.
- Ne mâchez pas les granules.

Pour prendre le médicament avec de l'eau :

- Ouvrez la capsule CONSTELLA et versez tous les granules dans une tasse propre contenant 30 mL d'eau en bouteille à la température ambiante.
- Remuez doucement les granules et l'eau pendant au moins 20 secondes.
- Avalez immédiatement tout le mélange d'eau et de granules. Ne conservez pas le mélange pour le prendre plus tard.
- Ajoutez 30 mL d'eau supplémentaires dans la tasse, remuez pendant au moins 20 secondes et avalez immédiatement.
- Le médicament recouvre la surface des granules et se dissoudra dans l'eau. Vous recevrez donc la dose complète même s'il reste des granules dans la tasse.

Pour prendre le médicament par une sonde nasogastrique ou gastrique :

- Ouvrez la capsule CONSTELLA et versez tous les granules dans une tasse propre contenant 30 mL d'eau en bouteille à la température ambiante.
- Remuez doucement les granules et l'eau pendant au moins 20 secondes.
- Aspirez le mélange de granules et d'eau dans une seringue à embout cathéter de taille appropriée. Votre médecin vous indiquera la taille qui convient pour votre dose.
- Retirez le bouchon de la seringue, insérez l'extrémité de la seringue dans la sonde nasogastrique ou gastrique et poussez le piston jusqu'au bout pour administrer la dose.
- Après avoir administré la dose de CONSTELLA, rincez la sonde nasogastrique ou gastrique avec un minimum de 10 mL d'eau.
- Ajoutez 30 mL d'eau supplémentaires dans la tasse et répétez le processus.
- Utilisez immédiatement le mélange d'eau et de granules. Ne le conservez pas pour l'administrer plus tard.
- Il n'est pas nécessaire de faire passer tous les granules dans la sonde pour recevoir la dose complète.

Le premier repas de la journée peut être consommé 30 minutes après la prise de CONSTELLA.

Dose habituelle

Syndrome du côlon irritable avec constipation : Prenez 290 mcg 1 fois par jour, par la bouche, au moins 30 minutes avant votre premier repas.

Constipation idiopathique chronique : Prenez 145 mcg 1 fois par jour, par la bouche, au moins 30 minutes avant votre premier repas. Le médecin pourrait plutôt vous prescrire une dose de 72 mcg en fonction de votre réponse au médicament.

Surdose

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

Dose omise

Si vous avez omis une dose de CONSTELLA, sautez cette dose. Ne prenez pas 2 capsules pour compenser la dose omise. Attendez plutôt au lendemain et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CONSTELLA?

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

Les effets secondaires le plus souvent signalés avec CONSTELLA sont les suivants :

- diarrhée;
- flatulences;
- douleurs abdominales;
- enflure, sensation de plénitude ou pression dans l'abdomen (ballonnements);
- nausées;
- vomissements;
- fatigue;
- gastroentérite;
- indigestion.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Diarrhée grave (selles liquides persistantes) : selles liquides qui ne cessent pas | | | ✓ |
| RARE | | | |
| Apparition ou aggravation de douleurs abdominales qui ne ressemblent pas aux douleurs causées par le syndrome du côlon irritable avec constipation ou la constipation idiopathique chronique | | | ✓ |

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

- Gardez CONSTELLA à la température ambiante, entre 15 et 25 °C.
- Laissez CONSTELLA dans son flacon d'origine.
- Le flacon contient un dessiccant qui aide à protéger le médicament de l'humidité. Laissez le dessiccant dans le flacon.
- Gardez le flacon hermétiquement fermé et conservez-le dans un endroit sec.

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

Pour en savoir plus sur CONSTELLA :

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

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie

Dernière révision : 13 octobre 2022

© 2022 AbbVie et Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés.

CONSTELLA et son identité graphique sont des marques de commerce d'Ironwood Pharmaceuticals, Inc., utilisées sous licence par Corporation AbbVie.