

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrTRULANCE^{MC}

Comprimés de plécanatide
à 3 mg pour administration orale

Agoniste de la guanylate cyclase-C (code ATC : A06AX07)

Cipher Pharmaceuticals Inc.
209, Oak Park Blvd, Suite 501
Oakville (Ontario) L6H 0M2

Date de l'approbation d'origine :
9 octobre 2019

Numéro de contrôle de la soumission : 215288

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Non applicable

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants et adolescents (< 18 ans).....	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 modification posologique	5
4.3 Administration	5
4.4 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, 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 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants et adolescents	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	11
8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.1 Interactions médicament-médicament	12
9.2 Interactions médicament-aliment.....	12
9.3 Interactions médicament-plante médicinale	13
9.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	13
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1 Mode d'action	13
10.2 Pharmacodynamique	13
10.3 Pharmacocinétique	13

11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		16
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
13	ESSAIS CLINIQUES	16
13.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	16
13.2	Résultats de l'étude	17
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	22
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TRULANCE (plécanatide) est indiqué pour :

- le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez l'adulte.

1.1 Enfants et adolescents (< 18 ans)

TRULANCE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans. Éviter l'utilisation de TRULANCE chez les patients de 6 à 18 ans, étant donné que son innocuité et son efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies [voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières].

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Sur les 1 456 patients ayant participé aux études cliniques contrôlées par placebo portant sur TRULANCE, 114 (7,8 %) avaient 65 ans ou plus. Les études cliniques menées sur TRULANCE ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse déterminer si la réponse au traitement dans ce groupe d'âge diffère de celle observée chez les patients de 18 à moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'administration de TRULANCE (plécanatide) est contre-indiquée :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicamenteux, ou à tout composant du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les enfants de moins de 6 ans en raison du risque de déshydratation grave [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières].
- Chez les patients atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **TRULANCE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans.**
- **Éviter l'utilisation de TRULANCE chez les patients de 6 à 18 ans.**

[Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité liée à la reproduction et tératologie]

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique
- Chez certains patients, la prise de TRULANCE avec de la nourriture a entraîné des selles plus molles et/ou une augmentation des crampes abdominales. Les patients présentant des effets gastro-intestinaux indésirables devraient éviter de consommer des aliments riches en matières grasses et en calories autour du moment de l'administration.
- Le nombre de selles a augmenté dès 24 heures après le début du traitement par TRULANCE chez certains patients.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de TRULANCE est de 3 mg, à prendre une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les enfants [voir INDICATIONS, Enfants et adolescents].

4.3 Administration

TRULANCE peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être avalé entier.

Chez les patients adultes ayant des difficultés de déglutition, les comprimés TRULANCE peuvent être écrasés et administrés par voie orale mélangés à de la compote de pommes ou à de l'eau, ou par sonde nasogastrique ou gastrique dans de l'eau. L'administration de comprimés TRULANCE écrasés dans d'autres aliments mous ou d'autres liquides n'a pas fait l'objet de tests.

Administration par voie orale dans de la compote de pommes

1. Dans un contenant propre, réduire le comprimé TRULANCE en poudre et le mélanger avec une cuillère à thé de compote de pommes à température ambiante.
2. Consommer l'intégralité du mélange immédiatement. Ne pas le conserver pour utilisation ultérieure.

Administration par voie orale dans de l'eau

1. Placer le comprimé TRULANCE dans une tasse propre.
2. Verser environ 30 mL d'eau à température ambiante dans la tasse.
3. Mélanger doucement l'eau et le comprimé pendant au moins 10 secondes. Le comprimé TRULANCE va se désagréger dans l'eau.
4. Avaler l'intégralité du mélange d'eau et de comprimé immédiatement.
5. S'il reste une partie du comprimé dans la tasse, y ajouter de nouveau 30 mL d'eau, mélanger pendant 10 secondes puis avaler immédiatement.
6. Ne pas conserver le mélange d'eau et de comprimé pour utilisation ultérieure.

Administration par sonde nasogastrique ou gastrique (dans de l'eau)

1. Placer le comprimé TRULANCE dans une tasse propre avec 30 mL d'eau à température ambiante.
2. Mélanger doucement l'eau et le comprimé pendant au moins 15 secondes. Le comprimé TRULANCE va se désagréger dans l'eau.
3. Rincer la sonde nasogastrique ou gastrique avec 30 mL d'eau à l'aide d'une seringue appropriée.
4. Aspirer le mélange à l'aide de la seringue, puis l'administrer immédiatement par la sonde nasogastrique ou gastrique. Ne pas le conserver pour utilisation ultérieure.
5. S'il reste une partie du comprimé dans la tasse, y ajouter de nouveau 30 mL d'eau, mélanger pendant au moins 15 secondes, puis, toujours avec la même seringue, l'administrer par la sonde nasogastrique ou gastrique.
6. À l'aide de la même seringue ou d'une nouvelle, rincer la sonde nasogastrique ou gastrique avec au moins 10 mL d'eau.

4.4 Dose oubliée

Si le patient a oublié le prendre une dose, il doit sauter cette dose et prendre la suivante selon l'horaire habituel. Il ne faut pas prendre deux doses à la fois.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage au plécanatide n'a été signalé. Lors des études, des doses maximales de 48,6 mg ont été tolérées par des adultes en bonne santé. Les manifestations de surdosage doivent être prises en charge par un traitement symptomatique approprié, au besoin, en prenant garde au maintien de l'équilibre électrolytique.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique, concentration, composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 3 mg	Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium

Chaque comprimé TRULANCE contient 3 mg de plécanatide. Le comprimé est blanc ou blanchâtre, lisse et rond, avec l'inscription « SP » gravée d'un côté, et « 3 » de l'autre.

Les comprimés TRULANCE sont offerts en flacons blancs en polyéthylène haute densité contenant 7 ou 30 comprimés et en plaquettes alvéolées en aluminium de doses unitaires contenant 7 ou 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré sur les mises en garde et précautions importantes figurant au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Risque de déshydratation grave chez les enfants

TRULANCE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans. L'innocuité et l'efficacité de TRULANCE chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Chez de jeunes souriceaux (âge équivalent entre 1 mois et moins de 2 ans chez l'humain), le plécanatide a causé l'augmentation de la sécrétion de fluides intestinaux par suite de la stimulation de la guanylate cyclase-C (GC-C), entraînant la mort de certains souriceaux au cours des premières 24 heures, vraisemblablement par déshydratation. En raison de l'augmentation de l'expression de la GC-C dans l'intestin, les enfants de moins de 6 ans semblent plus susceptibles que ceux de 6 ans et plus de présenter une diarrhée intense et ses conséquences potentiellement graves.

Éviter l'utilisation de TRULANCE chez les patients de 6 ans à moins de 18 ans. Bien qu'on n'ait pas constaté de décès chez les souriceaux plus âgés, étant donné ceux constatés chez les jeunes souriceaux et le manque de données relatives à l'innocuité et à l'efficacité cliniques chez les enfants, éviter l'utilisation de TRULANCE chez les patients de 6 ans à moins de 18 ans [voir Populations particulières].

Diarrhée

La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans l'ensemble des études contrôlées par placebo à double insu menées sur le SCI-C, celle-ci étant survenue chez 4,1 % des patients dans l'ensemble des groupes traités par plécanatide [voir Effets indésirables]. Une diarrhée intense pouvant se produire dès le premier jour de traitement a été signalée chez 0,6 % des patients lors des études sur le SCI-C. En cas de diarrhée intense, suspendre le traitement et réhydrater le patient.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Très peu de cas de grossesse ont été signalés dans les essais cliniques.

Le plécanatide et son métabolite actif présentent une absorption négligeable dans la circulation générale après une administration par voie orale, et leur utilisation par des femmes enceintes ne devrait pas entraîner une exposition fœtale au médicament. Les données existantes sur l'utilisation de TRULANCE chez la femme enceinte ne sont pas suffisantes pour indiquer l'ensemble des risques de malformation congénitale ou de fausse couche liés à l'utilisation du médicament. Lors d'études sur le développement embryofœtal chez les animaux, l'administration de plécanatide par voie orale chez la souris et le lapin pendant l'organogénèse à des doses bien plus élevées que celles recommandées chez l'humain n'a entraîné aucun effet observable.

Données sur les animaux

On a administré du plécanatide à des souris et des lapines gestantes pendant l'organogénèse. Aucun effet délétère sur le développement embryofœtal n'a été observé avec des doses atteignant 800 mg/kg/jour chez la souris et 250 mg/kg/jour chez le lapin. L'administration par voie orale d'une dose maximale de 600 mg/kg/jour chez la souris pendant l'organogénèse et la lactation n'a entraîné aucune anomalie de développement ni d'effets sur la croissance, l'apprentissage, la mémoire ou la fertilité de la progéniture lors de sa maturation.

La dose maximale recommandée chez l'humain est d'environ 0,05 mg/kg/jour, le poids corporel de référence étant 60 kg. Une exposition générale limitée au plécanatide a été observée chez l'animal pendant l'organogénèse (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps [ASC]₀₋₂₄ = 449 ng•h/mL chez les lapins ayant reçu 250 mg/kg/jour). Les concentrations de plécanatide et de son métabolite actif ne sont pas quantifiables dans le plasma humain après l'administration de la dose clinique recommandée. Par conséquent, les posologies chez l'animal et chez l'humain ne devraient pas être comparées directement aux fins d'évaluation de l'exposition relative [voir Toxicologie non clinique, toxicité liée à la reproduction et tératologie].

7.1.2 Allaitement

Nous ne disposons d'aucune information sur la présence de plécanatide dans le lait maternel ni sur son effet sur la lactation ou sur le nourrisson allaité. La lactation chez l'animal n'a fait l'objet d'aucune étude. Le plécanatide et son métabolite actif présentent une absorption négligeable dans la circulation générale après une administration par voie orale. Nous ne savons pas si une telle absorption négligeable de plécanatide dans la circulation générale de femmes qui allaitent entraînera une exposition significative sur le plan clinique chez les nourrissons allaités. Les nourrissons allaités exposés au plécanatide peuvent souffrir de graves effets indésirables. Il faut prendre en considération : le développement du nouveau-né et du nourrisson et les bienfaits de l'allaitement maternel sur sa santé; le besoin clinique de la mère relativement à TRULANCE; enfin, les effets indésirables potentiels de TRULANCE ou du trouble maternel sous-jacent sur le nourrisson allaité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Lors d'études non cliniques menées chez de jeunes souriceaux (âge équivalent entre 1 mois et moins de 2 ans chez l'humain), l'administration de plécanatide par voie orale a entraîné la mort de certains individus en moins de 24 heures, comme indiqué ci-dessous dans les données relatives à la toxicité juvénile chez l'animal. En raison de l'augmentation de l'expression de la GC-C dans l'intestin, les enfants de moins de 6 ans semblent plus susceptibles que ceux de 6 ans et plus de présenter une diarrhée et ses conséquences potentiellement graves.

TRULANCE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans. Étant donné les décès constatés chez les jeunes souriceaux et le manque de données relatives à l'innocuité et à l'efficacité cliniques chez les enfants et les adolescents, éviter l'utilisation de TRULANCE chez les patients de 6 à 18 ans.

Données relatives à la toxicité juvénile chez l'animal

Des doses uniques de plécanatide de 0,5 mg/kg et 10 mg/kg administrées par voie orale ont entraîné la mort de jeunes souriceaux 7 et 14 jours après leur naissance, respectivement (âge équivalent entre 1 mois et moins de 2 ans chez l'humain). Des augmentations du poids du contenu intestinal entraînées par le traitement ont été observées chez les jeunes souriceaux à la suite de l'administration de doses uniques de plécanatide le 14^e jour après leur naissance (âge équivalent d'environ moins de 2 ans chez l'humain), ce qui concorde avec l'augmentation du volume de fluides observée dans la lumière intestinale. Bien que la dose recommandée chez l'humain soit d'environ 0,05 mg/kg/jour, le poids corporel de référence étant 60 kg, la concentration de plécanatide et de son métabolite actif ne sont pas quantifiables dans le plasma d'un humain adulte, tandis que leur absorption dans la circulation générale a été démontrée lors des études de toxicité chez de jeunes animaux.

Selon les données fournies à Santé Canada pour évaluation, l'innocuité et l'efficacité de TRULANCE n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation chez cette population (voir INDICATIONS, CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 1 456 patients ayant participé aux essais cliniques portant sur TRULANCE, 7,8 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Les études cliniques menées sur TRULANCE ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse déterminer si la réponse au traitement dans ce groupe d'âge diffère de celle observée chez les patients de 18 à moins de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de TRULANCE dans le traitement du SCI-C a été évaluée lors de deux études contrôlées par placebo chez 1 879 patients au total (population en ITT-S, 1 255 patients traités par TRULANCE et 624 par placebo). Au total, 17 patients (0,8 %) ont signalé 20 effets indésirables graves, l'incidence de ces derniers étant similaire dans les groupes de l'étude traités par le placebo (0,8 %), par TRULANCE à 3 mg (0,8 %) et par TRULANCE à 6 mg (0,7 %). Une augmentation du taux de transaminases a été signalée chez deux patients (0,1 % dans l'ensemble des deux groupes traités par TRULANCE; 0 % dans le groupe placebo). Tous les autres effets indésirables ont été signalés chez moins de 0,1 % des patients de l'ensemble des deux groupes traités par TRULANCE. Aucun des effets indésirables graves signalés lors des études contrôlées par placebo n'ont été jugés en lien avec le médicament étudié. Aucune tendance évidente n'a pu être détectée entre les différents types d'effets indésirables graves signalés dans les groupes sous placebo et sous TRULANCE.

L'effet indésirable le plus souvent signalé (> 1,0 %) dans l'ensemble des groupes de patients traités par TRULANCE était la diarrhée (4,1 %) par comparaison avec le groupe placebo (1,0 %). Les autres effets indésirables signalés chez plus de 1,0 % des patients ayant reçu un traitement actif comprennent maux de tête, nausées, grippe, rhinopharyngite, infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures et étourdissements. Deux décès ont été signalés lors de l'étude clinique sur le SCI-C, mais aucun des deux n'était lié à TRULANCE. L'un des patients n'a pas été traité par TRULANCE, et le deuxième est mort noyé. TRULANCE a été généralement bien toléré, la plupart des effets indésirables étant d'intensité légère ou modérée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le tableau 2 présente l'incidence des effets indésirables survenus en cours de traitement chez 1 % ou plus des patients ayant reçu TRULANCE lors des essais cliniques de phase III contrôlés par placebo et à double insu menés chez des adultes atteints de SCI-C.

Tableau 2 Effets indésirables survenus chez 1,0 % ou plus des patients traités par TRULANCE et à une incidence supérieure que chez les patients traités par placebo lors des deux essais de phase III contrôlés par placebo sur le SCI-C

Système / organe Terme privilégié	Placebo (n = 730) (%)	TRULANCE à 3 mg (n = 726) (%)	TRULANCE à 6 mg (n = 726) (%)	TRULANCE Total (n = 1452) (%)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée*	1,0	4,3	4,0	4,1
Nausées	1,0	1,8	1,1	1,4
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	1,2	1,5	0,8	1,2
Infection des voies respiratoires supérieures	0,8	1,2	0,4	0,8
Infection des voies urinaires	0,7	1,0	1,5	1,2
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	0,4	1,0	0,3	0,6
Maux de tête	2,2	2,2	0,9	2,1

* Les signalements de selles molles et de l'augmentation de la fréquence des selles ont été enregistrés comme effets indésirables si ces symptômes incommodaient le patient.

Effets indésirables entraînant l'abandon du traitement

Le traitement a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 2,3 % des patients ayant reçu TRULANCE, contre 0,4 % des patients du groupe ayant reçu le placebo. Les effets indésirables les plus souvent signalés ayant entraîné l'abandon du traitement dans l'ensemble des groupes ayant reçu TRULANCE ont été les troubles gastro-intestinaux (1,8 % contre 0,1 % dans le groupe placebo). L'effet indésirable ayant entraîné l'abandon du traitement le plus souvent signalé dans l'ensemble des groupes ayant reçu TRULANCE a été la diarrhée (1,3 %), suivie des douleurs abdominales, des nausées et d'une élévation des taux de transaminases (0,1 % chacun). Bien que l'incidence des diarrhées ayant conduit à l'abandon du traitement soit faible, elle était plus élevée dans les deux groupes ayant reçu TRULANCE combinés que dans le groupe placebo (1,3 % contre 0 %), 1,2 % et 1,4 % pour les groupes ayant reçu 3 mg et 6 mg, respectivement.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Voici la liste par organe ou appareil des autres effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients atteints de SCI-C :

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleurs abdominales, anomalie des bruits gastro-intestinaux, reflux gastro-œsophagien pathologique.

Troubles généraux ou affections au point d'administration : pyrexie.

Épreuves de laboratoire : élévation des transaminases.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : perte d'appétit.

Troubles du système nerveux : migraines, paresthésie, névralgie sciatique, syncope.

8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées dans de rares cas au cours d'études réalisées dans le cadre de la pharmacovigilance.

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie du bas appareil digestif, vomissements.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'une évaluation. Les concentrations plasmatiques de plécanatide et de son métabolite actif ne sont pas quantifiables après l'administration des doses recommandées sur le plan clinique; par conséquent, on se n'attend à aucune interaction médicament-médicament ni à aucune interaction médicamenteuse par l'intermédiaire de la liaison du plécanatide ou de son métabolite actif aux protéines plasmatiques. TRULANCE n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur du CYP3A. Il n'est pas non plus un inhibiteur du CYP2C9 d'après les résultats des études *in vitro*. Le plécanatide et son métabolite actif ne sont ni des substrats, ni des inhibiteurs *in vitro* de la glycoprotéine-P (P-gp) ou de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), deux transporteurs membranaires.

9.2 Interactions médicament-aliment

TRULANCE peut être pris avec ou sans nourriture.

Lors d'une étude avec permutation, 24 sujets sains ont reçu une dose unique de TRULANCE à 9 mg (trois fois la dose recommandée) dans trois états différents : à jeun, après un repas pauvre en gras et en calories (environ 350 calories : 17 % de lipides, 66 % de glucides et 17 % de protéines) ou après un repas riche en gras et en calories (environ 1 000 calories : 60 % de lipides, 25 % de glucides et 15 % de protéines). Le plécanatide a été détecté chez un seul patient (à jeun), une demi-heure et une heure après l'administration du médicament. Les concentrations de plécanatide étaient inférieures aux valeurs mesurables pour tous les autres points de mesure et chez tous les autres patients. Le métabolite actif n'a été détecté chez aucun patient.

Au cours de cette étude, les effets de la nourriture ont été nuls ou minimes sur la fréquence des selles, le temps écoulé avant les premières selles, la défécation impérieuse et l'incontinence fécale. Les effets potentiels de la nourriture ont été quantifiés selon le score obtenu sur l'échelle de Bristol (*Bristol Stool Form Scale*, BSFS) et l'intensité des crampes abdominales. Lors des phases de traitement avec repas pauvre en gras et en calories et avec repas riche en gras et en calories, on a constaté de légères augmentations des scores sur l'échelle de Bristol, associées avec des selles plus molles; de plus, on a constaté une

augmentation de l'incidence de crampes abdominales légères, modérées ou graves après un repas riche en gras et en calories ou après un repas pauvre en gras et en calories. Il faudrait conseiller aux patients présentant des effets gastro-intestinaux indésirables d'éviter de consommer des aliments riches en matières grasses et en calories autour du moment de l'administration.

9.3 Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.

9.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le plécanatide, un peptide synthétique formé de 16 acides aminés, est un analogue structural de l'uroguanyline humaine et, comme l'uroguanyline, il s'agit d'un puissant agoniste ciblant la guanylate cyclase-C (GC-C) et ayant des activités analgésique et sécrétoire dans les viscères. La liaison du plécanatide aux récepteurs de GC-C dépend du pH, et le plécanatide est plus actif à des pH légèrement acides. Le plécanatide et son métabolite actif se lient tous deux à la GC-C et agissent localement sur la surface luminale de l'épithélium intestinal. L'activation de la GC-C entraîne une augmentation des concentrations intra- et extracellulaires de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'augmentation de la concentration extracellulaire de GMPc est associée à une baisse de l'activité des nerfs sensitifs dans les modèles animaux de douleurs viscérales. L'augmentation de la concentration intracellulaire de GMPc stimule la sécrétion de chlorure et de bicarbonate dans la lumière de l'intestin, principalement par l'activation du canal ionique de régulation de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR), ce qui entraîne une hausse de la quantité de fluide intestinal et accélère le transit. Dans les modèles animaux, on a montré que le plécanatide provoque l'augmentation de la sécrétion de fluide dans le tractus gastro-intestinal, ce qui entraîne une accélération du transit intestinal et des modifications à la consistance des selles.

10.2 Pharmacodynamique

Les effets pharmacologiques de TRULANCE chez l'humain n'ont pas fait l'objet d'une évaluation complète. Les études cliniques et animales ont permis de montrer que TRULANCE accélère le transit colique, ramollit les selles et en augmente la fréquence.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Le plécanatide présente une absorption très faible et sa disponibilité générale après administration par voie orale est négligeable. Les concentrations plasmatiques de plécanatide et de son métabolite actif sont trop faibles pour être quantifiées après la prise d'une dose de TRULANCE de 3 mg par voie orale. Par conséquent, les paramètres

pharmacocinétiques standards comme l'ASC, la concentration maximale (C_{max}) et la demi-vie (t_{1/2}) ne peuvent pas être calculés.

Distribution : Étant donné que les concentrations de plécanatide après administration par voie orale de doses d'importance clinique ne sont pas quantifiables, on s'attend à ce que le plécanatide soit très faiblement distribué dans les tissus. Le plécanatide administré par voie orale arrive dans le tractus gastro-intestinal, où il exerce ses effets d'agoniste de la GC-C tout en présentant une exposition générale négligeable. Le plécanatide se lie peu voire pas du tout à la sérumalbumine ou à l'alpha-1-glycoprotéine acide humaines.

Métabolisme : Le plécanatide est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal en métabolite actif par la perte de sa leucine terminale. Le plécanatide et son métabolite sont tous les deux dégradés par protéolyse dans la lumière intestinale en peptides de petite taille et acides aminés naturels.

Élimination : L'élimination du produit n'a pas fait l'objet d'études chez l'humain. Les concentrations de plécanatide et de son métabolite actif ne sont pas quantifiables dans le plasma après l'administration des doses cliniques recommandées.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents (< 18 ans) : La vérification de l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique clinique du plécanatide n'a pas fait l'objet d'études cliniques, étant donné que la concentration plasmatique de ce dernier n'est pas quantifiable après son administration par voie orale. TRULANCE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans et son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de 6 à 18 ans, étant donné que son innocuité et son efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies [voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants et adolescents et TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité liée à la reproduction et tératologie].

Personnes âgées : La vérification de l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de TRULANCE n'a pas fait l'objet d'études cliniques. [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées] pour obtenir davantage de renseignements au sujet des patients de 65 ans et plus.

Sexe : La vérification de l'effet du sexe sur la pharmacocinétique de TRULANCE n'a pas fait l'objet d'études cliniques. Le sexe ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de TRULANCE.

Insuffisance hépatique : TRULANCE n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur le métabolisme ou l'élimination du médicament mère ou de son métabolite étant donné la faible disponibilité générale du plécanatide après administration par voie orale et sa métabolisation au sein du tractus gastro-intestinal.

Insuffisance rénale : TRULANCE n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cette dernière ne devrait pas avoir d'effet sur l'élimination du médicament mère ou de son métabolite en raison de la faible disponibilité générale du

plécanatide après administration par voie orale et de sa métabolisation au sein du tractus gastro-intestinal.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les flacons et plaquettes alvéolées de TRULANCE doivent être entreposés à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Ne pas retirer le dessiccant du flacon. Conserver à l'abri de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Comme pour tout médicament d'ordonnance, TRULANCE doit être mis au rebut de façon appropriée : tout médicament inutilisé et périmé peut être rapporté dans n'importe quelle pharmacie du Canada.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

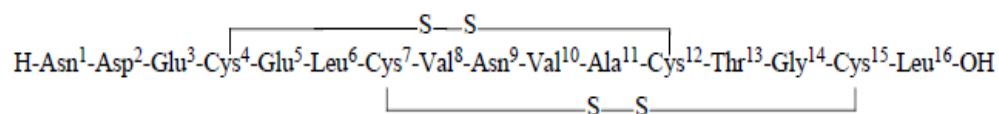
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : plécanatide

Dénomination chimique : L-Leucine, L-asparaginyL-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl-L-cystéinyL-L- α -glutamyl-L-leucyl-L-cystéinyL-L-valyl-L-asparaginyL-L-valyl-L-alanyl-L-cystéinyL-L-thréonylglycyl-L-cystéinyL-, cyclique (4 \rightarrow 12),(7 \rightarrow 15)-bis(disulfide)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆₅H₁₀₄N₁₈O₂₆S₄, 1 682 daltons

Formule développée : le plécanatide est un peptide formé de 16 acides aminés ordonnés comme suit :



Propriétés physicochimiques : poudre amorphe blanche ou blanchâtre

Solubilité : le plécanatide est soluble dans l'ensemble du spectre des pH physiologiques, les volumes dose/solubilité étant < 1 mL.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'efficacité de TRULANCE (comprimés de plécanatide) dans le traitement du SCI-C a été établie lors de deux essais cliniques multicentriques à double insu et à répartition aléatoire contrôlés par placebo chez des adultes : études SP304203-04 (étude 04) et SP304203-05 (étude 05). Dans la population selon l'intention de traiter (ITT), 699 patients (étude 04) et 754 patients (étude 05) au total ont reçu un traitement par TRULANCE (à 3 mg ou 6 mg) une fois par jour; l'efficacité du traitement chez ces patients a fait l'objet d'une évaluation. Lors des études cliniques, le médicament a été administré sans considérations relatives à l'ingestion d'aliments. La moyenne d'âge globale chez la population de ces études était de 44 ans (de 18 à 83 ans), 74 % des participants étaient des femmes, 73 % des participants étaient blancs et 22 % noirs. Le tableau 3 ci-dessous présente un résumé des plans des études et de leurs aspects démographiques.

Tableau 3 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études étayant l'efficacité de TRULANCE dans le traitement du SCI-C (population selon l'intention de traiter [ITT])

N° de l'essai	Plan de l'essai/ durée	Posologie par voie orale	Sujets de l'étude (n) [Femmes/hommes]	Moyenne d'âge (amplitude)	Caractéristiques initiales moyennes (écart-type)	
					N ^{bre} de DCS/semaine	Douleur Abdominale
04	Essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire contrôlé par placebo de 12 semaines	Une dose quotidienne				
		Placebo	354 (272/82)	18-81	0,2 ± 0,4	6,1 ± 1,8
		3 mg	351 (267/84)		0,2 ± 0,5	5,9 ± 1,7
		6 mg	349 (266/83)		0,3 ± 0,5	6,0 ± 1,8
05	Essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire contrôlé par placebo de 12 semaines	Une dose quotidienne				
		Placebo	379 (272/107)	18-83	0,2 ± 0,5	6,4 ± 1,6
		3 mg	377 (270/107)		0,3 ± 0,5	6,6 ± 1,6
		6 mg	379 (273/106)		0,3 ± 0,5	6,5 ± 1,7
DCS = défécation complète spontanée Score des douleurs abdominales évalué selon une échelle de 11 points (0 : aucune, 10 : très intense)						

Tous les patients respectaient le critère Rome III pour le SCI durant les trois mois précédant la visite de sélection, les symptômes étant apparus au moins six mois avant le diagnostic. Pour établir un diagnostic, les douleurs ou la gêne abdominales devaient être récurrentes au moins trois jours par mois dans les trois derniers mois, et associées à au moins deux des éléments suivants :

- soulagement lors de la défécation;
- apparition des symptômes associée à une modification de la fréquence des selles;
- apparition des symptômes associée à une modification de la consistance des selles.

Les patients respectaient le critère de différenciation du SCI-C pour la constipation, caractérisé par des défécations pour lesquelles 25 % des selles ou plus étaient dures ou grumeleuses [score de 1 ou 2 selon l'échelle de Bristol (*Bristol Stool Form Scale*, BSFS)] et 25 % ou moins de défécations spontanées signalées (sans utilisation de laxatifs) étaient molles ou liquides (score de 6 ou 7 selon l'échelle de Bristol).

13.2 Résultats de l'étude

L'efficacité de TRULANCE a été évaluée selon une analyse de l'ensemble des répondants, en fonction de l'intensité des douleurs abdominales et de la fréquence des selles [critère d'évaluation de défécation complète spontanée (DCS)]. L'efficacité a été évaluée selon les renseignements fournis par les patients quotidiennement dans un journal électronique à l'aide d'un répondeur vocal interactif.

Critères d'évaluation principaux

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le pourcentage de répondants complets correspondant à des répondants à la fois pour l'intensité des douleurs abdominales et pour les DCS chaque semaine pendant au moins 6 des 12 premières semaines de traitement.

- Un répondant pour les douleurs abdominales hebdomadaires est défini comme un patient dont la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens de douleurs abdominales liées au SCI a baissé d'au moins 30 % par rapport à la moyenne hebdomadaire de départ.
- Un répondant pour les DCS est défini comme un patient dont la fréquence des DCS a augmenté d'au moins 1 DCS par semaine par rapport au départ.

Lors des deux études contrôlées par placebo (études 04 et 05), le traitement par plécanatide a entraîné un pourcentage de répondants complets significativement plus important que le placebo. Le pourcentage de répondants complets pour l'étude 04 a été de 30,2 % dans le groupe ayant reçu le plécanatide à 3 mg et de 17,8 % dans celui ayant reçu le placebo ($p < 0,001$ par rapport au placebo); pour l'étude 05, il a été de 21,5 % avec la dose de 3 mg ($p = 0,009$) et de 14,2 % avec le placebo.

Lors des études 04 et 05, un troisième groupe de traitement ayant reçu TRULANCE à 6 mg une fois par jour après répartition aléatoire n'a pas permis de démontrer un avantage supplémentaire du traitement au-delà de la dose de 3 mg. La posologie de TRULANCE à 6 mg n'est par conséquent pas recommandée.

Tableau 4 : Efficacité de TRULANCE dans le SCI-C (population en ITT)

Étude 04			
	Placebo n = 354	TRULANCE à 3 mg n = 351	Différence entre les traitements [IC à 95 %]
Répondants complets à la semaine 6/12 (répondants pour les douleurs abdominales et les DCS)	17,8 %	30,2 % ^a	12,4 % [6,1 %; 18,6 %]
Étude 05			
	Placebo n = 379	TRULANCE à 3 mg n = 377	Différence entre les traitements [IC à 95 %]
Répondants complets à la semaine 6/12 (répondants pour les douleurs abdominales et les DCS)	14,2 %	21,5 % ^b	7,2 % [1,8 %; 12,7 %]
^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,009$ DCS = défécation complète spontanée, IC = intervalle de confiance Score des douleurs abdominales évalué selon une échelle de 11 points (0 : aucune, 10 : très intense)			

Critères d'évaluation secondaires

Trois critères d'évaluation secondaires portant sur l'efficacité ont fait l'objet d'une évaluation : les répondants chez qui l'efficacité a été soutenue, les modifications de consistance des selles par rapport au départ et les modifications de l'effort de défécation par rapport au départ. Les

répondants chez qui l'efficacité était soutenue étaient des patients répondants hebdomadaires, c'est-à-dire qu'ils répondaient aux critères d'intensité des douleurs abdominales et de répondant pour les DCS la même semaine au moins 6 des 12 premières semaines de traitement et au moins 2 des 4 semaines de traitement du 3^e mois.

Dans les deux études, le traitement par plécanatide a entraîné un pourcentage significativement plus élevé de répondants chez qui l'efficacité a été soutenue. Le plécanatide a entraîné des améliorations significatives des scores de consistance des selles et de l'effort de défécation par rapport au placebo dans les deux études. Pour chacune d'entre elles, des différences notables par rapport au placebo ont été observées dès la première semaine de traitement dans les modifications moyennes par rapport au départ, et celles-ci se sont maintenues durant toute la période de traitement (tableau 5).

Tableau 5 : Critère secondaire d'efficacité de TRULANCE dans le SCI-C (population en ITT)

Étude 04			
	Placebo n = 354	TRULANCE à 3 mg n = 351	Différence entre les traitements [IC à 95 %]
Répondants chez qui l'efficacité a été soutenue (répondants pour les douleurs abdominales et les DCS pour 6 semaines sur 12 et 2 semaines sur les 4 du 3 ^e mois de traitement)	17,2 %	28,2 % ^a	10,9 % [4,8 %; 17,1 %]
Variation sur 12 semaines par rapport au départ (moyenne MMC) : Consistance des selles	0,98	1,51 ^a	0,53 [0,33 %; 0,72 %]
Variation sur 12 semaines par rapport au départ (moyenne MMC) : Effort de défécation	-1,58	-2,23 ^a	-0,66 [-0,94 %; -0,37 %]
Étude 05			
	Placebo n = 379	TRULANCE à 3 mg n = 377	Différence entre les traitements [IC à 95 %]
Répondants chez qui l'efficacité a été soutenue (répondants pour les douleurs abdominales et les DCS pour 6 semaines sur 12 et 2 semaines sur les 4 du 3 ^e mois de traitement)	14,0 %	20,7 % ^b	6,7 % [1,3 %; 12,1 %]
Variation sur 12 semaines par rapport au départ (moyenne MMC) : Consistance des selles	0,84	1,36 ^a	0,52 [0,31 %; 0,73 %]
Variation sur 12 semaines par rapport au départ (moyenne MMC) : Effort de défécation	-1,28	-1,85 ^a	-0,57 [-0,86 %; -0,27 %]
^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,015$ IC = intervalle de confiance La consistance des selles est mesurée selon l'échelle de Bristol (<i>Bristol Stool Form Scale</i> , BSFS) en 7 points. L'intensité de l'effort de défécation est mesurée selon une échelle en 11 points (de 0 à 10; 0 : pas de difficultés; 10 : difficultés extrêmes)			

Parmi les autres critères d'évaluation secondaires de l'efficacité, on comptait les répondants pour les douleurs abdominales et les répondants pour la fréquence des selles pour au moins 6 des 12 semaines de traitement. Les critères d'évaluation des modifications par rapport au

départ concernaient les modifications au bout de 12 semaines du nombre de DCS et des symptômes abdominaux (douleurs, ballonnements, crampes, gêne et lourdeur) ainsi que les questionnaires généraux aux patients (évaluation globale des changements selon l'échelle PGRC – IBS-DS [*Patient Global Rating of Change, IBS Disease Severity*], l'échelle PGRC – IBS-S [*Patient Global Rating of Change, IBS Symptoms*] et l'échelle PGRC – IBS AP [*Patient Global Rating of Change, IBS Abdominal Pain*]).

Pour les critères d'évaluation des douleurs abdominales et de la fréquence des selles durant 6 semaines sur 12, le nombre de patients répondants traités par TRULANCE était significativement plus important que chez ceux ayant reçu le placebo. Le tableau 6 présente les analyses des résultats combinés des deux études (études 04 et 05).

Tableau 6 : Autres critères secondaires d'efficacité de TRULANCE dans le SCI-C; études 04 et 05 (population en ITT-E)

Répondants 6 semaines sur 12	Études 04 et 05		
	Placebo (n = 733)	TRULANCE à 3 mg (n = 728)	Différence entre les traitements [IC à 95 %]
Répondants pour les douleurs abdominales	27,3 %	36,8 %*	9,6 % [4,8; 14,3]
Répondants pour la fréquence des selles	31,4 %	40,9 %*	9,6 % [4,7; 14,5]
* $p < 0,001$, IC = intervalle de confiance Un répondant pour la fréquence des selles est un patient dont le nombre hebdomadaire de DCS augmente d'au moins une DCS par semaine par rapport au départ			

Pour les critères d'évaluation des modifications par rapport au départ, les patients traités par TRULANCE ont présenté des améliorations significativement plus importantes des symptômes abdominaux (ballonnements, crampes, gêne, lourdeur et douleurs) que ceux ayant reçu le placebo deux semaines après l'instauration du traitement. Ces améliorations se sont maintenues durant toute la période du traitement. Dans les deux études, les améliorations de la fréquence hebdomadaire des DCS par rapport au départ étaient observables dès la première semaine et se sont maintenues jusqu'à la 12^e semaine. La différence dans la valeur moyenne de modification de la fréquence hebdomadaire de DCS entre le départ et la semaine 12 entre le groupe ayant reçu TRULANCE à 3 mg et le groupe ayant reçu le placebo était de 0,48 DCS/semaine ($p < 0,001$).

Tableau 7 : Critères d'évaluation de modification par rapport au départ; Modèle linéaire et mixte des effets, études 04 et 05 (population en ITT-E)

Variation sur 12 semaines par rapport au départ (moyenne MMC)	Études 04 et 05		
	Placebo (n = 733)	TRULANCE à 3 mg (n = 728)	DMMC [IC à 95 %]
Fréquence de DCS	0,74	1,22 ^a	0,48 [0,28; 0,69]
Symptômes abdominaux : douleur (échelle de 11 points)*	-1,26	-1,57 ^a	-0,31 [-0,50; -0,13]
Symptômes abdominaux : ballonnements (échelle de 11 points)*	-1,19	-1,51 ^a	-0,31 [-0,49; -0,13]
Symptômes abdominaux : crampes (échelle de 11 points)*	-1,25	-1,53 ^b	-0,27 [-0,47; -0,08]
Symptômes abdominaux : gêne (échelle de 11 points)*	-1,25	-1,56 ^a	-0,31 [-0,49; -0,13]
Symptômes abdominaux : lourdeur (échelle de 11 points)*	-1,22	-1,53 ^a	-0,31 [-0,49; -0,13]
^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,005$ DCS : défécation complète spontanée, DMMC : différence des moyennes des moindres carrés IC = intervalle de confiance * Échelle de 11 points allant de 0 (AUCUN) à 10 (PIRE CAS POSSIBLE).			

Évaluations globales par les patients selon l'échelle PGR (*Patient Global Rating*)

La gravité de la maladie de SCI a été mesurée en demandant aux patients de quantifier la gravité de leurs pires symptômes au cours des 7 derniers jours, sur une échelle en 5 points (1 : aucun symptôme, 5 : symptômes très importants). Au cours des 12 semaines de traitement, les patients traités par TRULANCE ont présenté des modifications significatives de la gravité de la maladie de SCI par rapport à ceux ayant reçu le placebo (-1 pour TRULANCE par rapport à -0,8 pour le placebo; $p < 0,001$). La différence (moyenne des moindres carrés) entre TRULANCE et le placebo était de -0,2; IC à 95 % (-0,3 à -0,1).

Lors de l'évaluation globale par le patient, une baisse des scores de gravité de la maladie de SCI selon l'échelle PGR a été observée après une à deux semaines de traitement, puis à chaque point d'évaluation subséquent du traitement chez les patients ayant reçu TRULANCE par rapport à ceux qui avaient reçu le placebo.

Les modifications des symptômes de SCI selon l'échelle PGR ont également été évaluées en demandant aux patients de quantifier globalement les signes et symptômes du syndrome du côlon irritable (SCI) au cours des 7 derniers jours, selon une échelle en 5 points (-2 : bien pires, 0 : inchangés, +2 : bien moindres). Au cours des 12 semaines de traitement, les patients traités par TRULANCE ont présenté des modifications significatives des symptômes du SCI par rapport à ceux ayant reçu le placebo (+1,1 pour TRULANCE par rapport à +0,9 pour le placebo; $p < 0,001$). La différence (moyenne des moindres carrés) entre TRULANCE et le placebo était de +0,2; IC à 95 % (0,1 à 0,3).

À la suite de la période de traitement par le médicament de l'étude, les patients ont continué à enregistrer des données dans le journal quotidien pendant une période de suivi de 2 semaines. Durant cette période, les valeurs des critères d'évaluation de l'étude des patients traités par TRULANCE sont, de façon générale, retournées à ce qu'elles étaient au départ, sans toutefois s'aggraver davantage.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité d'une dose unique

Chez la souris, le plécanatide a été détecté dans le plasma après l'administration par voie orale d'une dose unique de 200 et de 2 000 mg/kg, mais pas après l'administration d'une dose plus faible de 20 mg/kg. Aucun effet lié au plécanatide n'a été observé pour ce qui est de la survie, du poids corporel, de la prise d'aliments, des observations cliniques ou des examens macroscopiques. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez la souris a été évaluée à 2 000 mg/kg.

Chez le macaque de Buffon, l'administration de 25, 250 et 2 000 mg/kg de plécanatide par voie orale a entraîné l'apparition d'une diarrhée et le changement de couleur et/ou d'odeur des selles (selles molles ou liquides). Ces manifestations cliniques étaient liées à la dose, et elles ont duré quatre jours dans le groupe ayant reçu 2 000 mg/kg. Une dose unique maximale de 2 000 mg/kg de plécanatide a été bien tolérée chez le macaque de Buffon. La DSENO chez le singe a été évaluée à 250 mg/kg.

Aucun effet lié au plécanatide n'a été observé pour ce qui est de la survie, du poids corporel, de la prise d'aliments, des observations cliniques ou des examens macroscopiques chez le rat ou le singe.

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses répétées de plécanatide administré par voie orale ont été menées chez la souris, le rat et le singe. Lors d'une étude de 7 jours réalisée chez la souris pour déterminer la dose de médicament à administrer, on n'a constaté aucun décès ni de manifestations cliniques indésirables dues au plécanatide à des doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour. Ainsi, on a établi la DSENO du plécanatide à 2 000 mg/kg/jour. Lors de l'étude de toxicité de doses répétées de 28 jours, la dose maximale est passée de 2 000 mg/kg/jour à 1 200 mg/kg/jour à cause de la faible tolérabilité de la dose de 2 000 mg/kg/jour (décès ou état moribond), et une dose supplémentaire de 1 000 mg/kg/jour a été ajoutée. Lors de cette étude, la DSENO a été de 200 mg/kg/jour en raison du décès lié au plécanatide d'une souris ayant reçu 1 000 mg/kg/jour.

Lors d'une étude sur la toxicité de doses répétées menée chez le rat et le singe pendant 14 jours, l'administration de doses de plécanatide pouvant atteindre 50 mg/kg/jour chez le rat et 250 mg/kg/jour chez le singe n'a été associée à aucune manifestation clinique notable chez le rat, et elle a été associée chez le singe à des modifications réversibles de la consistance des selles.

Lors d'une étude de 13 semaines sur la toxicité de doses répétées, on a administré des doses de plécanatide pouvant atteindre 300 mg/kg/jour chez le rat et 100 mg/kg/jour chez le singe. Chez le rat, on n'a observé aucun décès ni aucune manifestation clinique notable liée au plécanatide. Chez le singe, on a observé des modifications réversibles de la consistance des selles, proportionnelles à la dose administrée. Cet effet est un effet pharmacologique attendu du plécanatide. La DSENO du plécanatide chez le rat et le singe est de 300 mg/kg/jour et de

100 mg/kg/jour, respectivement, quand le médicament est administré par voie orale pendant 13 semaines. Lors d'une étude de 13 semaines sur la toxicité de doses répétées menée chez la souris, on a observé des modifications confirmées par examen histologique (hyperplasie/hypertrophie synoviale), des nécroses aiguës et des hémorragies hypophysaires après l'administration des doses les plus élevées (200 et 800 mg/kg/jour). La DSENO chez la souris était de 20 mg/kg/jour pour une administration quotidienne par voie orale pendant 13 semaines.

Lors d'une étude de 26 semaines sur la toxicité de doses répétées menée chez la souris, on a observé une bonne tolérance d'une dose de 400 mg/kg/jour, sans décès ni manifestations de toxicité en lien avec le plécanatide. L'hypertrophie et l'hyperplasie de cellules synoviales de l'articulation tibiofémorale observées chez la souris ont été considérées comme un événement spontané. La DSENO du plécanatide administré par voie orale pendant 26 semaines chez la souris était de 400 mg/kg/jour.

Lors d'une étude de 39 semaines menée chez le singe à qui on a administré des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour, on a observé un changement de consistance des selles (selles molles ou liquides) chez les individus des deux sexes à toutes les doses de l'étude. On a considéré qu'il s'agissait d'un effet pharmacologique attendu du plécanatide, et non d'un effet indésirable, puisqu'il n'a pas été associé à des modifications du poids corporel, à une déshydratation chronique ou à des manifestations microscopiques dans le tractus gastro-intestinal. La DSENO du plécanatide administré par voie orale pendant 39 semaines chez le singe était de 100 mg/kg/jour.

Carcinogénicité

Le pouvoir cancérogène du plécanatide a été évalué lors d'une étude de carcinogénicité de deux ans chez la souris et le rat. Le plécanatide n'était pas oncogène chez la souris à une dose pouvant atteindre 90 mg/kg/jour, ni chez le rat à une dose pouvant atteindre 100 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Le plécanatide n'a pas été génotoxique lors de l'essai de mutation inverse d'Ames *in vitro*, de l'essai de mutation de cellules de lymphome de souris *in vitro* ou de l'essai du micronoyau dans la moelle osseuse de souris *in vivo*.

Toxicité liée à la reproduction et tératologie

Le plécanatide n'a eu aucun effet sur la fertilité ou la fonction reproductrice tant chez les souris mâles que femelles à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour.

Études chez de jeunes animaux : Lors d'une étude visant à déterminer la dose tolérable en administration par voie orale pendant 14 jours, le plécanatide a été toléré à des doses atteignant 300 mg/kg/jour pendant 14 jours chez la jeune souris, le traitement ayant été instauré au 21^e jour de la période postnatale (J21PN). Une baisse d'activité motrice suivie de mort a été observée chez de jeunes souris traitées par plécanatide au J14PN.

Lors d'une étude de 14 semaines sur la toxicité de doses répétées menée chez la jeune souris du J14PN au J111PN, on a observé une hausse de la mortalité après l'administration de la première dose de plécanatide au J14PN dans le groupe traité du J14PN au J111PN par rapport au groupe traité du J21PN au J111PN. Excepté les souriceaux décédés à la suite de la première dose de 10 mg/kg/jour, le plécanatide a été bien toléré à des doses atteignant 300 mg/kg/jour. Aucune différence entre les groupes n'a été attribuée au plécanatide pour ce

qui est du type ou de la fréquence des manifestations cliniques, du poids corporel et de ses modifications, de la maturation sexuelle ou des résultats macroscopiques à la nécropsie. Les DSENO étaient de 3 mg/kg/jour chez les souriceaux ayant reçu le plécanatide du J14PN au J111PN, et de 300 mg/kg/jour chez ceux l'ayant reçu du J21PN au J111PN.

La sensibilité accrue des souriceaux au plécanatide pourrait être liée à l'expression plus importante des récepteurs de la GC-C intestinale chez les jeunes animaux ou à d'autres facteurs, comme ceux liés à l'immaturité du système gastro-intestinal [voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

LISEZ CE QUI SUIT AFIN D'UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON EFFICACE ET SÉCURITAIRE

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr[®]TRULANCE^{MC} **Comprimés de plécanatide**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TRULANCE** et à chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TRULANCE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Ne pas utiliser TRULANCE chez les enfants de moins de 6 ans.** TRULANCE peut causer des diarrhées intenses et votre enfant pourrait souffrir de déshydratation aiguë (perte d'importantes quantités d'eau et de sel du corps). Cela pourrait être extrêmement nocif pour un enfant de moins de 6 ans.
- **L'utilisation de TRULANCE chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans n'est pas recommandée.** On ne sait pas si l'utilisation de TRULANCE chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans ne présente aucun danger. Ce médicament peut leur être nocif.

Pourquoi TRULANCE est-il utilisé?

- TRULANCE est utilisé pour le traitement d'une affection appelée syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez l'adulte.

Comment TRULANCE agit-il?

TRULANCE est un médicament de la classe des agonistes de la guanylate cyclase de type C (GC-C). TRULANCE soulage la constipation en augmentant la sécrétion de liquide dans l'intestin. Cela facilite le transit intestinal et augmente la fréquence des selles. Ce médicament réduit également les douleurs abdominales grâce à son action sur les nerfs intestinaux. Vous pourriez remarquer une réduction de vos symptômes intestinaux dès la première semaine de traitement.

Quels sont les ingrédients de TRULANCE?

Ingrédients médicinaux : plécanatide

Ingrédients non médicinaux : stéarate de magnésium et cellulose microcristalline

TRULANCE est offert sous la forme posologique suivante :

Comprimés à 3 mg pour administration orale

Ne prenez pas TRULANCE si :

- vous êtes allergique au plécanatide ou à l'un des autres ingrédients de TRULANCE;
- vous êtes allergique à l'un des composants de l'emballage de TRULANCE;
- vous avez moins de 6 ans;
- un médecin vous a dit que vous êtes atteint de blocage intestinal (occlusion intestinale).

TRULANCE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRULANCE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé votre état de santé et tous les problèmes que vous pourriez avoir, notamment :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.

Autres mises en garde à connaître

TRULANCE peut causer des diarrhées qui peuvent parfois être intenses. La diarrhée intense peut entraîner une déshydratation. Si vous êtes atteint de diarrhée intense (selles liquides en permanence), cessez de prendre TRULANCE et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment prendre TRULANCE :

- Prendre TRULANCE en suivant exactement les directives de votre médecin.
- Prendre un comprimé TRULANCE par voie orale une fois par jour.
- TRULANCE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Avaler le comprimé TRULANCE entier.
- Si vous prenez TRULANCE avec de la nourriture et que vous avez par la suite de la diarrhée ou des crampes abdominales, évitez à l'avenir tout repas riche en matières grasses et en calories autour du moment où vous prenez TRULANCE.
- Les adultes ne pouvant pas avaler les comprimés TRULANCE entiers peuvent les écraser puis les mélanger avec de la compote de pommes. Il est aussi possible de dissoudre TRULANCE dans de l'eau. TRULANCE peut aussi être pris avec de l'eau par une sonde nasogastrique ou gastrique.

On ignore si TRULANCE est sûr et efficace quand il est écrasé et mélangé avec des aliments autres que de la compote de pommes ou dissous dans des liquides autres que de l'eau. Par conséquent, s'il est écrasé, il doit être pris avec de la compote de pommes. S'il est dissous, il doit être dissous dans de l'eau. Suivre les directives particulières ci-dessous pour prendre TRULANCE avec de la compote de pommes ou dans de l'eau par une sonde nasogastrique ou gastrique.

Prise de TRULANCE dans de la compote de pommes :

- Réduire le comprimé TRULANCE en poudre dans un contenant propre.
- Le mélanger avec une cuillère à thé de compote de pommes à température ambiante.
- Avaler le mélange TRULANCE/compote de pommes immédiatement.
- Ne pas conserver le mélange TRULANCE/compote de pommes pour une utilisation ultérieure.

Prise de TRULANCE dans de l'eau :

- Placer le comprimé TRULANCE dans une tasse propre.
- Verser 30 mL (1 once) d'eau à température ambiante dans la tasse.
- Mélanger doucement l'eau et le comprimé TRULANCE pendant au moins 10 secondes. Le comprimé TRULANCE va se dissoudre dans l'eau.
- Avaler l'ensemble du mélange constitué par le comprimé TRULANCE et l'eau immédiatement.
- Ne pas le conserver pour utilisation ultérieure.
- Si vous constatez qu'il reste une partie du comprimé dans la tasse, ajoutez-y de nouveau 30 mL d'eau, mélangez pendant au moins 10 secondes puis avalez immédiatement.

Prise de TRULANCE par une sonde nasogastrique ou gastrique (avec de l'eau) :

- Rassembler tout ce qu'il faut pour prendre la dose de TRULANCE. Le médecin vous indiquera la taille de la seringue à embout pour cathéter à utiliser. Posez à votre médecin toutes les questions que vous pourriez avoir sur la bonne façon de prendre TRULANCE.
- Placer le comprimé TRULANCE dans une tasse propre.
- Verser 30 mL (1 once) d'eau à température ambiante dans la tasse.
- Mélanger doucement l'eau et le comprimé TRULANCE pendant au moins 15 secondes. Le comprimé TRULANCE va se dissoudre dans l'eau.
- Rincer la sonde nasogastrique ou gastrique avec 30 mL (1 once) d'eau.
- Aspirer le mélange constitué par le comprimé TRULANCE et l'eau dans une seringue à embout pour cathéter, et l'injecter immédiatement par la sonde nasogastrique ou gastrique. Ne pas le conserver pour utilisation ultérieure.
- S'il reste une partie du comprimé dans la tasse, y ajouter de nouveau 30 mL d'eau, mélanger pendant au moins 15 secondes, puis, toujours avec la même seringue à embout pour cathéter, l'administrer par la sonde nasogastrique ou gastrique.
- À l'aide de la même seringue à embout pour cathéter ou d'une nouvelle, rincer la sonde nasogastrique ou gastrique avec au moins 10 mL d'eau.

Dose habituelle chez l'adulte :

Prendre un comprimé une fois par jour avec ou sans nourriture.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de TRULANCE, 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 oubliée :

Si vous oubliez une dose, sautez la dose de ce jour-là. Prenez la dose suivante selon l'horaire habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

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

La liste ci-dessous ne comprend pas tous les effets secondaires pouvant survenir pendant un traitement par TRULANCE. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Diarrhée (selles molles ou liquides plus fréquentes que d'habitude)
- Étourdissements
- Maux de tête
- Nausées
- Rhume

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			
Infection des voies respiratoires supérieures , bronchite, laryngite ou sinusite notamment : toux, éternuements, écoulement nasal, maux de gorge, fièvre, fatigue			✓
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : sang dans l'urine, urine trouble, mictions fréquentes, douleur ou sensation de brûlure en urinant, douleur dans le bassin, urine à odeur forte			✓
Grippe (infection virale de l'appareil respiratoire) : accès de fièvre soudain, frissons, courbatures, toux, maux de gorge			✓
PEU FRÉQUENTS			
Diarrhée intense			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Visitez le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur la manière de déclarer un effet secondaire en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- Composez sans frais le 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Entreposer les flacons et les plaquettes alvéolées de TRULANCE à température ambiante (entre 15 et 30 °C);
- Les flacons de TRULANCE contiennent un dessiccant permettant de conserver votre médicament à l'abri de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant du flacon;
- Conserver à l'abri de l'humidité;
- Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de TRULANCE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Consultez la monographie préparée pour les professionnels de la santé qui contient également le présent feuillet de renseignements pour le patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html/>) ou le site Web du fabricant à l'adresse www.cipherpharma.com, ou encore en composant le 1-888-361-7207.

Cette notice a été préparée par : Cipher Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 9 octobre 2019