

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr^rIBSRELA^{MD}

Comprimés de ténapanor

Comprimé de ténapanor (sous forme de chlorhydrate de ténapanor), 50mg, pour administration orale
inhibiteur de l'échangeur sodium (Na⁺) / hydrogène (H⁺) 3 (NHE3)

Thérapeutique Knight inc.
3400, boul. De Maisonneuve Ouest, bureau 1055
Montréal (Québec) Canada
H3Z 3B8

Date d'approbation initiale :
15 avril, 2020

Date de révision :
05 mai, 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268905

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<u>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique</u>	[2023-05]
<u>7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique</u>	[2023-05]
<u>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, 9.4 Interactions médicament-médicament</u>	[2023-05]

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
Insuffisance hépatique.....	7
Insuffisance rénale.....	7
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes.....	7
7.1.2 Allaitement.....	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 observées dans les essais cliniques	9
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	10
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		17
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	18
14.1	Essais cliniques par indication	18
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C)

IBSRELA^{MD} (ténapanor) est indiqué pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez les adultes.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : IBSRELA est contre-indiqué chez les enfants de 6 ans et moins, et il n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 6 à 18 ans. Dans des études sur des rats juvéniles, le ténapanor a entraîné une diminution du poids corporel et de la mortalité due à la déshydratation. L'innocuité et l'efficacité d'IBSRELA n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans [voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 7.1.3 Enfants, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile].

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de IBSRELA dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Le profil d'innocuité d'IBSRELA chez les patients > 65 ans (8 %) correspondait à celui observé dans la population SCI-C globale des études. Les études cliniques réalisées avec IBSRELA ne comptaient pas un nombre suffisant de patients > 65 ans pour déterminer si leur réponse au traitement différait de celle observée chez les patients < 65 ans [voir 7.1.4 Personnes âgées].

2 CONTRE-INDICATIONS

Ténapanor est contre-indiqué chez les :

- Enfants de moins de 6 ans en raison du risque de déshydratation grave [voir 1.1 Enfants, 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 7.1.3 Enfants, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile];
- Patients qui présentent une hypersensibilité au ténapanor ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter le Tableau 1 dans la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE;
- Patients qui présentent une occlusion intestinale mécanique avérée ou soupçonnée.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Ténapanor est contre-indiqué chez les patients de moins de 6 ans.
- L'utilisation de ténapanor chez les patients âgés de 6 à 18 ans n'est pas recommandée.

[voir 1.1 Enfants, 2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.3 Enfants, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité

juvénile]

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

IBSRELA se présente sous forme de comprimé contenant 50 mg de ténapanor (53,2 mg de chlorhydrate de ténapanor).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée chez les adultes est de 50 mg par voie orale deux fois par jour.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients avec un DFG_e > 30 ml/min/1,73 m². Les patients dont la créatinine était supérieure à 176 µmol/L, ce qui comprend tous les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (DFG_e < 30 ml/min/1,73 m²), ont été exclus des études pivots.

Interactions médicament-médicament (IMM) : Surveiller la pression artérielle et augmenter la dose d'enalapril (un substrat de l'OATP2B1), si nécessaire, lorsque IBSRELA est coadministré avec de l'enalapril [voir 9.4 Interactions médicament-médicament].

Enfants : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

IBSRELA doit être pris immédiatement avant le déjeuner ou le premier repas de la journée, et immédiatement avant le souper. Les comprimés IBSRELA doivent être avalés en entier et ils ne doivent pas être écrasés ou mâchés.

4.5 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, le patient doit omettre cette dose. On ne doit pas prendre deux comprimés pour compenser la dose oubliée. Il faut alors prendre la dose suivante, selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec IBSRELA chez les patients atteints du SCI-C.

Des doses orales uniques d'IBSRELA pouvant atteindre 900 mg ont été administrées à des volontaires sains, produisant une exposition systémique minime. D'après des données non cliniques, un surdosage d'IBSRELA pourrait causer des effets locaux, dont une diarrhée attribuable à une pharmacologie exagérée; en cas de diarrhée sévère ou prolongée, il existerait également un risque de déshydratation.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé à 50 mg	dioxyde de silice colloïdale, hypromellose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, gallate de propyle, acide stéarique, acide tartrique, dioxyde de titane et triacétine.

Comprimés : 50 mg de ténapanor se présente sous la forme d'un comprimé ovale, blanc à blanc cassé pelliculé, biconvexe, portant l'inscription "A50" sur un côté et "5791" sur l'autre.

Les comprimés sont emballés dans un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) de 75 ml, avec un dessiccant de gel de silice, scellés par induction et recouverts d'une fermeture de sécurité pour enfant en polypropylène. Chaque flacon contient 60 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Risque de déshydratation grave chez les patients pédiatriques

IBSRELA est contre-indiqué chez les patients de moins de 6 ans. L'innocuité et l'efficacité d'IBSRELA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Chez les jeunes rats juvéniles (âgés de moins d'une semaine; équivalent d'âge humain approximatif inférieur à 2 ans), l'administration orale de ténapanor a entraîné une diminution du poids corporel et de la mortalité due à la déshydratation. Bien qu'il n'y ait pas de données disponibles chez les rats juvéniles plus âgés (équivalent d'âge humain de 2 ans à moins de 12 ans), compte tenu des décès chez les rats plus jeunes et du manque de données d'innocuité et d'efficacité cliniques chez les patients pédiatriques, l'utilisation d'IBSRELA chez les patients de 6 ans à moins de 18 ans n'est pas recommandée [voir 1.1 Enfants, 2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.3 Enfants, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile].

Gastro-intestinal

La diarrhée est l'effet indésirable qui a été le plus souvent rapporté chez les patients atteints de SCI-C traités par IBSRELA dans l'ensemble des études cliniques à double insu et contrôlées par placebo. L'incidence de la diarrhée était supérieure chez les patients traités par IBSRELA, comparativement aux patients recevant un placebo. On a rapporté une diarrhée sévère chez 2,5 % des patients traités par IBSRELA [voir la section 8.1 Aperçu des effets indésirables, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques].

En cas de diarrhée sévère, il faut interrompre le traitement et réhydrater le patient.

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité d'IBSRELA chez les patients atteints de SCI présentant une dysfonction hépatique (ALT ou AST > 2,5 fois la limite supérieure de la normale) n'ont pas été établies. Voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#).

Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité des patients atteints de SCI-C et d'une créatinine supérieure à 176 µmol/L, ce qui comprend tous les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²), n'ont pas été établies.

Chez les patients atteints du SCI-C traités par IBSRELA, la diarrhée, y compris la diarrhée sévère, est plus fréquente chez ceux atteints d'insuffisance rénale que chez ceux dont la fonction rénale est normale [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (DFGe 25-70 ml/min/1,73 m²) et de diabète sucré de type 2 traités par IBSRELA dans un essai clinique pour une indication non approuvée, des effets indésirables graves d'hyperkaliémie ont été signalés [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

IBSRELA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées avec IBSRELA chez les femmes enceintes.

Dans une étude de développement embryofœtal chez le rat, le ténapanor a été administré par voie orale à des rates enceintes pendant la période d'organogenèse à des doses de 1, 10 et 30 mg/kg/jour. Des doses de ténapanor de 10 et 30 mg/kg/jour n'ont pas été tolérées et ont été associées à la mortalité et à l'état moribond avec une perte de poids corporel. Les animaux des groupes recevant une dose de 10 et 30 mg/kg ont été sacrifiés tôt et les fœtus n'ont pas été examinés pour les paramètres intra-utérins et la morphologie fœtale. Aucun effet fœtal indésirable n'a été observé chez le rat à 1 mg/kg/jour (environ 0,1 fois la dose humaine maximale recommandée) et chez le lapin à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour (environ 8,8 fois la dose humaine maximale recommandée, en fonction de la surface corporelle).

Dans une étude de développement prénatale et postnatale chez la souris, le ténapanor à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (environ 9,7 fois la dose humaine maximale recommandée, en fonction de la surface corporelle) n'a eu aucun effet indésirable sur le développement prénatal et postnatal, à l'exception de la diminution des gains de poids corporel moyen et du poids corporel moyen chez les bébés souris, liés au ténapanor, pendant les périodes de pré-sevrage, à des doses de 60 et 200 mg/kg/jour.

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion d'IBSRELA dans le lait maternel ou sur ses effets sur la production de lait ou sur l'enfant allaité. Aucune étude sur l'allaitement n'a été réalisée chez les animaux.

On ignore si IBSRELA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

IBSRELA ne peut être mesuré dans le plasma après son administration aux doses cliniques recommandées [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)].

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : IBSRELA est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans, et il n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 6 à 18 ans [voir [1.1 Enfants](#), [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)].

Dans des études non cliniques, des cas de décès ont été rapportés chez de jeunes rats (rats âgés de moins d'une semaine à trois semaines; âge équivalent approximativement à des enfants de moins de deux ans) après l'administration de doses orales uniques d'IBSRELA [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Toxicité juvénile](#)].

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de IBSRELA dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Le profil d'innocuité d'IBSRELA chez les patients > 65 ans (7 %) correspondait à celui observé dans la population SCI-C globale des études. Les études cliniques réalisées avec IBSRELA ne comptaient pas un nombre suffisant de patients > 65 ans pour déterminer si leur réponse au traitement différait de celle observée chez les patients < 65 ans [voir [1.2 Personnes âgées](#)].

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'IBSRELA dans le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) a été évaluée chez 1 073 patients exposés à IBSRELA à 100 mg par jour (100 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour) dans des études cliniques de phase 2 et 3 et chez 738 patients exposés à un placebo. La proportion de patients ayant signalé des effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT) était de 44 % chez les patients traités par IBSRELA à 100 mg et de 33 % chez ceux recevant un placebo. Des EIT considérés comme liés au médicament ont été signalés chez 20 % des patients traités par IBSRELA à 100 mg, et chez 8,3 % des patients recevant le placebo. Au total, 2,2 % et 0,3 % des patients traités par IBSRELA à 100 mg et recevant le placebo, respectivement, ont rapporté un EIT sévère. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 1,2 % et chez 1,1 % des patients traités par IBSRELA à 100 mg et recevant le placebo, respectivement.

La diarrhée était l'EIT le plus souvent rapporté par l'ensemble des patients traités par IBSRELA (14,8 % de ceux ayant reçu la dose quotidienne suggérée [100 mg] de ténapanor) et par 2,3 % des patients recevant le placebo. Le plus souvent, cet effet indésirable survenait durant la première semaine de traitement.

Au total, 77 (7,2 %) et 9 (1,2 %) patients traités par IBSRELA à 100 mg et recevant le placebo, respectivement, ont dû abandonner l'étude en raison d'effets indésirables. La diarrhée était l'effet indésirable ayant le plus souvent mené à l'abandon de l'étude (5,9 %) dans les groupes recevant IBSRELA à 100 mg, comparativement aux groupes placebo (0,5 %). Le plus souvent, la diarrhée était d'intensité légère ou modérée. Néanmoins, une diarrhée sévère entraînant l'abandon de l'étude a été signalée chez 1,7 % des patients recevant une dose quotidienne d'IBSRELA de 100 mg (18 patients sur 1 073), comparativement à 0,14 % (1 patient sur 738) des patients recevant un placebo.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à IBSRELA dans deux études cliniques de phase 3 à double insu et contrôlées par placebo (TEN-01-301 et TEN-01-302) réalisées auprès de 602 adultes atteints d'un SCI-C et traités par le ténapanor à raison de 100 mg par jour. Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les différents groupes de traitement de l'ensemble des études. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le placebo ou IBSRELA à 100 mg par jour. La période de traitement à double insu a duré 12 semaines dans TEN-01-301 et 26 semaines dans TEN-01-302 [voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

Tableau 2 - Effets indésirables survenus en cours de traitement rapportés par au moins 1 % des patients traités par IBSRELA à 100 mg et à une incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo lors des deux études cliniques de phase 3 contrôlées par placebo sur le SCI-C

Système, appareil ou organe Terme privilégié	IBSRELA 100 mg (N = 602) n (%)	Placebo (N = 601) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	92 (15.3)	16 (2.7)
Flatulences	15 (2.5)	10 (1.7)
Distension abdominale	15 (2.5)	1 (0.2)
Bruits gastro-intestinaux anormaux	7 (1.2)	1 (0.2)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	18 (3.0)	16 (2.7)
Troubles du système nerveux		
Étourdissement	6 (1.0)	2 (0.3)

La diarrhée était l'effet indésirable le plus souvent observé chez les patients traités par IBSRELA (15,3 %), comparativement aux patients recevant le placebo (2,7 %) et tel qu'indiqué dans le Tableau 2.

La diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquent entraînant l'abandon du traitement: 6,5 % des patients traités par IBSRELA par rapport à 0,7 % des patients sous placebo. La majorité de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée (67,4 %).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il y avait 368 patients (31 %) avec une insuffisance rénale au départ (DFGe entre 30 et 90 ml/min/1,73 m²) et 835 patients (69 %) avec une fonction rénale normale dans les études TEN-01-301 et TEN-01-302. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, une diarrhée, y compris une diarrhée sévère, a été rapportée chez 20 % (39/194) des patients traités par IBSRELA et 0,6 % (1/174) des patients sous placebo. Chez les patients ayant une fonction rénale normale au départ, une diarrhée, y compris une diarrhée sévère, a été rapportée chez 13 % (53/407) des patients traités par IBSRELA et 3,5 % (15/426) des patients sous placebo. Aucune autre différence dans le profil d'innocuité n'a été signalée dans le sous-groupe présentant une insuffisance rénale. L'incidence de la diarrhée et de la diarrhée sévère chez les patients traités par IBSRELA ne correspondait pas à la gravité de l'insuffisance rénale.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu fréquents signalés par < 1 % des patients traités par IBSRELA 100 mg sont répertoriés ci-dessous par système et par organe.

Infections et infestations : gastro-entérite virale.

Investigations : diminution du bicarbonate sanguin, augmentation du potassium sanguin.

Troubles gastro-intestinaux : sensibilité abdominale, incontinence fécale, urgence de la défécation, reflux gastro-œsophagien, hémorragie rectale, vomissement.

Troubles généraux et affections au point d'administration : soif.

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation, hyperkaliémie.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Pour de plus amples renseignements au sujet des anomalies hématologiques et des résultats biochimiques cliniques, veuillez-vous reporter à la section 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques, Investigations et Troubles métaboliques et nutritionnels.

Hyperkaliémie

Dans un essai portant sur une autre population de patients atteints d'insuffisance rénale chronique (définie par le DFGe de 25 à 70 ml/min/1,73 m²) et de diabète sucré de type 2, trois effets indésirables graves d'hyperkaliémie entraînant une hospitalisation ont été signalés chez 3 patients (2 patients traités par IBSRELA et 1 patient sous placebo). Dans cet essai, 7 (9 %) patients traités par IBSRELA ont présenté une hyperkaliémie ou une augmentation du potassium sanguin apparue en cours de traitement (EIT) par rapport à 1 (1%) patient sous placebo.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions médicamenteuses médiées par le CYP

IBSRELA et ses principaux métabolites n'ont pas inhibé, in vitro, le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP2D6. Malgré l'inhibition in vitro du CYP3A4 par IBSRELA et son principal métabolite, IBSRELA n'a pas inhibé le CYP3A4 dans les études cliniques.

IBSRELA et son principal métabolite n'ont pas stimulé l'activité du CYP1A2, du CYP2B6 et du CYP3A4 in vitro. IBSRELA n'a pas stimulé l'activité du CYP3A4 dans les études cliniques.

Interactions médicamenteuses médiées par des transporteurs membranaires

IBSRELA et ses principaux métabolites n'ont pas inhibé les transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3. Le principal métabolite d'IBSRELA n'a pas inhibé les transporteurs de médicaments OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2-K. IBSRELA n'est pas un substrat des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 in vitro.

Le principal métabolite d'IBSRELA est un faible substrat du transporteur de médicaments P-gp, mais il n'est pas un substrat des transporteurs de médicaments BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2K in vitro.

IBSRELA n'a exercé aucun effet sur l'activité du transporteur PepT1 dans les études cliniques.

Ténapanor est un inhibiteur du transporteur d'absorption intestinal OATP2B1. L'exposition à de l'énalapril, un substrat de l'OATP2B1, peut être réduite lorsqu'il est pris en concomitance avec IBSRELA.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les risques comportementaux individuels n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Dans les études cliniques, l'administration conjointe d'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, n'a exercé aucun effet sur l'innocuité et la tolérabilité d'IBSRELA. L'administration conjointe de carbonate de sevelamer, un chélateur de phosphate, n'a exercé aucun effet sur l'activité pharmacodynamique d'IBSRELA.

Après la co-administration d'une dose unique d'IBSRELA 50 mg avec des doses répétées d'itraconazole 200 mg, un inhibiteur du CYP3A4, l'ASC et la C_{max} moyennes de M1, qui n'est pas actif contre NHE3, ont diminué de 50 % chez les sujets sains. Les concentrations plasmatiques de ténapanor étaient pour la plupart inférieures à la limite de quantification (moins de 0,5 ng/ml) après la co-administration d'itraconazole.

Aucune inhibition ou induction significative de l'enzyme CYP3A4 utilisant le midazolam comme substrat n'a été observée lorsque IBSRELA 50 mg a été administré deux fois par jour pendant 13 jours chez des sujets sains.

Aucun effet significatif sur l'activité du CYP2C9 en utilisant la warfarine comme substrat n'a été observé lorsque 30 mg de ténapanor était administré deux fois par jour (une dose équivalente à 0,6 fois la dose recommandée) pendant 12 jours chez des sujets sains.

Aucun effet significatif sur l'activité du P-gp en utilisant la digoxine comme substrat n'a été observé lorsque 30 mg de ténapanor était administré deux fois par jour (une dose équivalente à 0,6 fois la dose recommandée) pendant 12 jours chez des sujets sains.

L'énalapril est un substrat de l'OATP2B1. Après l'administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril, avec ténapanor (30 mg deux fois par jour pendant cinq jours, soit une posologie équivalente à 0,6 fois la posologie recommandée) à l'état d'équilibre chez des sujets sains, l'ASC et la C_{max} moyennes de l'énalapril ont diminué de 64% et 69%, respectivement, comparé à lorsque l'énalapril était administré seul. L'ASC et la C_{max} moyennes de l'énalaprilate ont diminué de 52 % et de 68 %, respectivement. Surveiller la pression artérielle et augmenter la dose d'énalapril, si nécessaire, lorsqu'IBSRELA est coadministré avec de l'énalapril.

9.5 Interactions médicament-aliment

Dans une étude croisée réalisée auprès de volontaires sains, IBSRELA s'est montré plus efficace dans l'augmentation du sodium excrété dans les selles sur une période de 24 heures lorsqu'il était administré avant un repas, comparativement à après le repas ou à jeun. Dans les études cliniques réalisées auprès de patients atteints d'un SCI-C, IBSRELA a été administré immédiatement avant le déjeuner ou le premier repas de la journée, et immédiatement avant le souper [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)].

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction entre IBSRELA et des plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction entre IBSRELA et des tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

IBSRELA est un inhibiteur de l'échangeur sodium (Na^+) / hydrogène (H^+) 3 (NHE3) à action locale. L'échangeur NHE3 est un antiport exprimé sur la surface apicale de l'intestin grêle et du côlon qui est principalement responsable de l'absorption du sodium alimentaire.

Des études in vitro et chez l'animal indiquent que son métabolite principal, M1, n'est pas actif contre NHE3.

En inhibant NHE3 sur la surface apicale des entérocytes, IBSRELA réduit l'absorption du sodium de l'intestin grêle et du côlon, entraînant une augmentation de la sécrétion d'eau dans la lumière intestinale, ce qui accélère le transit intestinal et ramollit les selles.

Dans des modèles animaux, IBSRELA s'est également montré efficace pour atténuer la douleur abdominale en diminuant l'hypersensibilité viscérale et la perméabilité intestinale. Dans un modèle d'hypersensibilité du côlon chez le rat, ténapanor a diminué l'hyperalgésie viscérale et il a normalisé l'excitabilité des neurones sensoriels du côlon.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude formelle approfondie d'allongement de l'intervalle QT n'a été menée. Dans une étude de dosage avec le ténapanor, à 3 fois l'exposition maximale moyenne de M1 à la posologie recommandée, il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

Effet des aliments

Dans une étude croisée réalisée auprès de volontaires en santé, IBSRELA s'est montré plus efficace dans l'augmentation du sodium excrété dans les selles sur une période de 24 heures lorsqu'il était administré 5 minutes avant un repas (contenu en sodium normalisé [1 500 mg/repas]), comparativement à 30 minutes après un repas ou à jeun (1 heure avant le déjeuner ou 3 heures après le souper et 1 heure avant le repas suivant). Dans les études cliniques réalisées auprès de patients atteints d'un SCI-C, IBSRELA a été administré immédiatement avant le déjeuner ou le premier repas de la journée et immédiatement avant le souper.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption d'IBSRELA est minime, et sa biodisponibilité est négligeable après son administration répétée par voie orale, deux fois par jour. Dans plus de 91 % des cas, les concentrations plasmatiques d'IBSRELA étaient inférieures au seuil de quantification (< 0,5 ng/mL) après l'administration de doses répétées d'IBSRELA à 50 mg deux fois par jour. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques standards comme l'aire sous la courbe (ASC), la concentration maximale (C_{max}) et la demi-vie ($t_{1/2}$) n'ont pu être établis.

Distribution

Les études sur la liaison aux protéines *in vitro* réalisées avec IBSRELA montrent un taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines d'environ 99 %. Quant au principal métabolite d'IBSRELA, il se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 97 %. Étant donné la faible exposition générale à IBSRELA, les volumes de distribution d'IBSRELA ou de son principal métabolite n'ont pu être établis. Étant donné son absorption minimale, on ne s'attend pas à ce qu'IBSRELA soit distribué dans les tissus à une ampleur pertinente sur le plan clinique.

Métabolisme

IBSRELA est principalement métabolisé par les enzymes des systèmes CYP3A4 et CYP3A5, et un faible taux de son principal métabolite est décelé dans le plasma. La C_{max} de son principal métabolite est d'environ 11 ng/mL à l'état d'équilibre. Les études réalisées *in vitro* et chez les animaux montrent que le principal métabolite d'IBSRELA n'exerce aucune activité à l'égard des récepteurs NHE3.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique d'IBSRELA de 15 mg marquée au ^{14}C à des volontaires sains, environ 79 % de la dose a été excrétée dans les fèces dans les 240 heures suivant l'administration de la dose (70 % de la dose dans les 120 heures suivant l'administration de la dose), principalement sous forme de molécule parente. Environ 9 % de la dose a été excrétée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites; on n'a pas décelé la présence de ténapanor (IBSRELA). Le principal métabolite est excrété dans l'urine sous forme inchangée (1,5 % de la dose récupérée dans les 144 heures suivant l'administration de la dose).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité d'IBSRELA n'ont pas été établies chez les enfants. Par

conséquent, IBSRELA est contre-indiqué chez les enfants de 6 ans et moins, et il n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 6 à 18 ans [voir [1.1 Enfants](#), [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.3 Enfants](#), [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Toxicité juvénile](#)].

Aucune étude clinique visant à déterminer l'effet de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques cliniques du ténapanor n'a été réalisée puisque le médicament est rarement détectable dans le plasma.

Dans une étude non clinique de détermination de la dose, des cas de décès ont été rapportés chez de jeunes rats (rats âgés de moins d'une semaine à trois semaines après l'administration d'une dose orale équivalant à celle administrée à des enfants de moins de deux ans) après l'administration de doses orales uniques d'IBSRELA [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Toxicité juvénile](#)].

- **Personnes âgées** : Aucune étude clinique visant à déterminer l'effet de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques cliniques d'IBSRELA n'a été réalisée [voir [7.1.4 Personnes âgées](#)].
- **Sexe** : Aucune étude clinique visant à déterminer l'effet du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques cliniques d'IBSRELA n'a été réalisée. On ne s'attend pas à ce que le sexe modifie les paramètres pharmacocinétiques d'IBSRELA.
- **Grossesse et allaitement** : On ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer l'utilisation d'IBSRELA chez les femmes enceintes atteintes d'un SCI-C. L'absorption d'IBSRELA est minime et sa disponibilité générale est faible après son administration répétée par voie orale, deux fois par jour [voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)].
- **Origine ethnique** : On ne s'attend pas à ce que l'origine ethnique modifie les paramètres pharmacocinétiques d'IBSRELA.
- **Insuffisance hépatique** : Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de ténapanor à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), plus de profils pharmacocinétiques avaient des concentrations quantifiables de ténapanor (6 sur 10 contre 3 sur 10 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et une fonction hépatique normale, respectivement) et la C_{max} moyenne géométrique était plus élevée (environ 53 %) par rapport à celle des sujets sains. Cependant, il est à noter que les concentrations plasmatiques de ténapanor pour tous les sujets étaient pour la plupart inférieures à la limite de quantification (< 0,5 ng/ml) et les paramètres pharmacocinétiques de ténapanor n'ont pas pu être déterminés. Les moyennes géométriques de l'ASC et de la C_{max} du principal métabolite, M1, qui n'est pas actif contre la NHE3, étaient inférieures d'environ 33% et 27%, respectivement, chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport à celles des sujets sains [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Insuffisance hépatique](#)].
- **Insuffisance rénale** : Les patients dont la créatinine était supérieure à 176 µmol/L, ce qui comprend tous les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²), ont été exclus des études pivots.

L'activité pharmacodynamique d'IBSRELA chez les patients atteints d'insuffisance rénale est comparable à celle observée chez les patients atteints d'un SCI-C et chez les volontaires en santé, à des doses similaires [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Insuffisance rénale](#)].

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

IBSRELA doit être conservé à température ambiante (15 à 30°C).

Les comprimés IBSRELA doivent être conservés dans leur contenant d'origine. Protéger de l'humidité.
Ne pas retirer le dessiccant du contenant.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

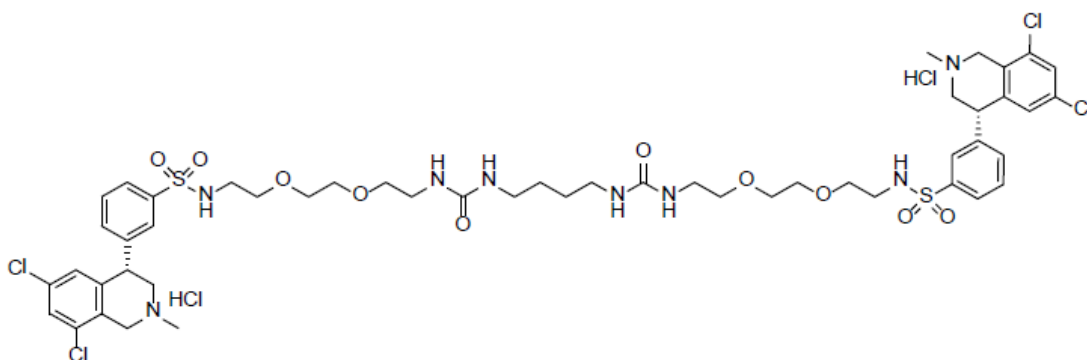
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de ténapanor

Nom chimique : chlorhydrate (1:2) de 12,15-dioxa-2,7,9-triazaheptadécaneamide, 17-[[[3-[(4S)-6,8-dichloro-1,2,3,4-tétrahydro-2-méthyl-4-isoquinolinyl]phényl]sulphonyl]amino]-N-[2-[2-[2-[[[3-[(4S)-6,8-dichloro-1,2,3,4-tétrahydro-2-méthyl-4-isoquinolinyl]phényl]sulphonyl]amino]éthoxy]éthoxy]éthyl]-8-oxo

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅₀H₆₈Cl₆N₈O₁₀S₂, 1218 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le ténapanor est un solide blanc ou blanc cassé à brun clair et très hygroscopique. Il s'agit d'une molécule chirale qui compte deux centres stéréogènes de configuration S. Il s'agit d'un solide amorphe ayant une Tg = 117 °C et aucun polymorphe stable connu. Il est peu soluble dans l'eau et l'éthanol, très légèrement soluble dans l'acétonitrile et soluble dans le méthanol et l'acide chlorhydrique dilué.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C)

Tableau 3 – Sommaire des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études appuyant l'efficacité d'IBSRELA dans le traitement du SCI-C^a (population en intention de traitement [ITT])

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
TEN-01-301	Étude de phase 3, multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Comprimés de ténapanor à 50 mg ou un placebo apparié administrés 2 f.p.j.* par voie orale immédiatement avant le premier repas de la journée et le souper durant 12 semaines	606 patients	45,0 ans (18 à 75)	Hommes : 113 Femmes : 493
TEN-01-302	Étude de phase 3, multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Comprimés de ténapanor à 50 mg ou un placebo apparié administrés 2 f.p.j.* par voie orale immédiatement avant le premier repas de la journée et le souper durant 26 semaines	593 patients	45,4 ans (18 à 75)	Hommes : 106 Femmes : 487

* 2 f.p.j. : deux fois par jour

** PO: per os

^a SCI-C : syndrome du côlon irritable avec constipation, tel que défini par les critères de Rome III pour le diagnostic du SCI.

L'efficacité d'IBSRELA pour le traitement du SCI-C a été établie dans deux études multicentriques à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo menées auprès de patients adultes (TEN-01-301 et TEN-01-302). Au total, la population en intention de traitement (IT) comptait 606 patients dans l'étude TEN-01-301 et 593 patients dans l'étude TEN-01-302. L'âge moyen était de 45,7 ans dans le groupe IBSRELA et de 45 ans dans le groupe placebo (plage : 18 à 75 ans). Dans les deux études, plus de 80 % des patients étaient des femmes et la majorité des patients étaient de race blanche (IBSRELA : 66,1 %; placebo : 64,2 %) ou de race noire/africaine américaine (IBSRELA : 28,5 %; placebo : 31,1 %).

Pour être admissibles à l'étude, tous les patients répondant aux critères de Rome III* pour le diagnostic du SCI-C devaient satisfaire les critères cliniques suivants durant la période préliminaire initiale de deux semaines :

- Score moyen de la douleur abdominale d'au moins 3 sur une échelle numérique de 0 à 10 où 0 équivalait à l'absence de douleur et 10, à une douleur très intense;
- Moins de trois selles spontanées complètes (SSC) par semaine, une SSC étant définie comme une selle spontanée (SS), c'est-à-dire n'exigeant pas l'emploi d'un laxatif, associée à une sensation d'évacuation complète;
- 5 SS ou moins par semaine.

* Critères ROME III. Le diagnostic a nécessité une douleur ou une gêne abdominale récurrente au moins 3 jours/mois au cours des 3 derniers mois avec 2 ou plus des éléments suivants:

- Amélioration de la défécation;
- Apparition associée à un changement de fréquence des selles;
- Apparition associée à un changement de forme des selles.

Les plans des études TEN-01-301 et TEN-01-302 étaient identiques durant les douze premières semaines du traitement, puis ils différaient, celui de l'étude TEN-01-301 prévoyant une période de sevrage de quatre semaines avec répartition aléatoire et celui de l'étude TEN-01-302, la poursuite du traitement à double insu pendant 14 semaines supplémentaires (total de 26 semaines). Durant les études, les patients pouvaient continuer de prendre des doses stables de laxatifs mucilagineux ou d'émollients, mais n'étaient pas autorisés d'utiliser des laxatifs osmotiques, de bismuth, des agents prokinétiques ou d'autres médicaments pour le traitement du SCI-C ou de la constipation chronique. Le bisacodyl (comprimé de 5 mg ou suppositoire de 10 mg) était autorisé en tant que médicament de secours pour le traitement de la constipation sévère.

Résultats de l'étude

Des analyses portant sur les patients répondant au traitement et utilisant les paramètres d'évaluation d'intensité de la douleur et de fréquence des selles (SSC), ainsi que la variation de ces paramètres par rapport au départ, ont été réalisées pour évaluer l'efficacité d'IBSRELA. Les données fournies par les patients sur une base quotidienne par l'intermédiaire d'un journal électronique ont été utilisées pour évaluer l'efficacité du traitement.

Une réponse au traitement se caractérisait par la satisfaction des critères d'intensité de la douleur abdominale et de fréquence des selles dans une même semaine durant au moins six des douze premières semaines de traitement. Les critères d'intensité de la douleur abdominale et de fréquence des selles étaient les suivants :

- Réponse relative à la douleur abdominale : patient présentant une diminution d'au moins 30 % du score de la douleur abdominale, par rapport au départ;
- Réponse relative à la fréquence des selles : patient présentant une augmentation d'au moins une SSC par rapport au départ.

Les taux de réponse pour les composants du paramètre d'évaluation de la réponse (douleur abdominale ou SSC) constituaient les paramètres d'évaluation secondaires clés prédéterminés (Tableau 4).

La durabilité de la réponse évaluée dans les études TEN-01-301 et TEN-01-302 reposait sur des paramètres d'évaluation secondaires clés prédéterminés, soit une réponse hebdomadaire durant au moins neuf des douze premières semaines de traitement. Pour satisfaire le paramètre de réponse globale (SSC et douleur abdominale) durant neuf semaines sur douze (désigné comme « 9/12 semaines »), un patient devait présenter une réduction d'au moins 30 %, par rapport au départ, du score moyen de la douleur abdominale ainsi qu'une augmentation d'au moins une SSC, par rapport au départ, et d'au moins trois SSC dans une même

semaine durant au moins neuf des douze premières semaines de traitement. Les taux de réponse pour les composants du paramètre d'évaluation de la réponse (c.-à-d., SSC ou douleur abdominale) constituaient aussi les paramètres d'évaluation secondaires clés prédéterminés.

Dans l'étude TEN-01-302, la durabilité de la réponse était également évaluée sur une plus longue période en fonction d'une réponse hebdomadaire durant au moins treize des vingt-six semaines de traitement. Pour satisfaire le paramètre de réponse globale (SSC et douleur abdominale) durant treize semaines sur vingt-six (désigné comme « 13/26 semaines »), un patient devait présenter une réduction d'au moins 30 %, par rapport au départ, du score moyen de la douleur abdominale ainsi qu'une augmentation d'au moins une SSC par rapport au départ, dans une même semaine, durant au moins treize des vingt-six semaines de traitement en continue. Les taux de réponse pour les composants du paramètre d'évaluation de la réponse (c.-à-d., douleur abdominale ou SSC) comptaient également parmi les paramètres d'évaluation secondaires clés prédéterminés.

Tableau 4 – Taux de réponse chez les adultes atteints d'un SCI-C dans les études contrôlées par placebo (TEN-01-301 et TEN-01-302) : réponse durant au moins 6 des 12 semaines de traitement

TEN-01-301				
Taux de réponse	IBSRELA à 50 mg 2 f.p.j.^a (N = 307)	Placebo (N = 299)	Différence entre les traitements [IC^b à 95 %]	Valeur p de CMH^d
Réponse au traitement* (douleur abdominale et SSC ^c durant la même semaine)	27 %	19 %	8 % [1,7 % à 15,0 %]	0.020
Réponse relative à la douleur abdominale** (diminution ≥ 30 % de la douleur abdominale par rapport au départ)	44 %	33 %	11 % [3,2 % à 18,6 %]	0.008
Réponse relative aux SSC ^c ,** (Augmentation ≥ 1 SSC par rapport au départ)	34 %	29 %	4 % [-3,0 % à 11,8 %]	0.270
TEN-01-302				
Taux de réponse	IBSRELA à 50 mg 2 f.p.j. (N = 293)	Placebo (N = 300)	Différence entre les traitements [IC à 95 %]	Valeur p de CMH^d
Réponse au traitement* (douleur abdominale et SSC durant la même semaine)	37 %	24 %	13 % [5,5 % à 20,2 %]	< 0.001
Réponse relative à la douleur abdominale**	50 %	38 %	12 % [3,6 % à 19,4 %]	0.004

(diminution \geq 30 % de la douleur abdominale par rapport au départ)				
Réponse relative aux SSC ^{c, **} (Augmentation \geq 1 SSC par rapport au départ)	47 %	33 %	14 % [6,3 % à 21,9 %]	< 0.001

* Paramètre principal

** Paramètre secondaire clé

^a 2 f.p.j. = deux fois par jour

^b IC = intervalle de confiance

^c SSC = selle spontanée complète

^d Valeur p de CMH en fonction d'un test d'un degré de liberté pour l'association entre le traitement stratifié par les sites d'investigation regroupés

Dans les deux essais cliniques, la proportion de répondeurs pendant les 9/12 semaines était plus élevée chez les patients traités par IBSRELA que chez les patients sous placebo. De plus, dans l'étude TEN-01-302, la proportion de répondeurs pendant les 13/26 semaines était plus élevée chez les patients traités par IBSRELA que chez les patients sous placebo.

Dans les deux essais, des améliorations par rapport aux valeurs initiales des SSC hebdomadaires moyens et des douleurs abdominales ont été observées à la semaine 1.

Dans l'étude TEN-01-301, les patients traités par IBSRELA re-randomisés pour un placebo ont montré une aggravation en moyenne de la fréquence des SSC et de la sévérité des douleurs abdominales au cours de la période de 4 semaines mais sont restés améliorés par rapport au départ. Les patients qui ont poursuivi IBSRELA ont maintenu leur réponse au traitement en moyenne au cours des 4 semaines supplémentaires. Les patients sous placebo qui ont été re-randomisés pour IBSRELA ont eu une augmentation moyenne de la fréquence des SSC et une diminution des douleurs abdominales.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale (toxicité à doses répétées) : des études de toxicologie orale à doses répétées avec le ténapanor ont été menées à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour chez des rats Sprague Dawley pendant 6 mois, 200 mg/kg/jour chez des souris CD-1 pendant 28 jours et 1000 mg/kg/jour chez des chiens Beagle pendant 9 mois. Les signes cliniques et les effets toxiques chez le rat et la souris ont augmenté en gravité et en incidence avec le niveau de dose et la durée de l'administration et reflétaient l'action pharmacologique gastro-intestinale du ténapanor. Les signes cliniques chez les rongeurs étaient la diarrhée, le ramollissement des matières fécales et/ou une diminution de la défécation. Les effets secondaires du ténapanor chez les rongeurs comprenaient: une diminution du poids corporel, de la consommation d'aliments et une modification de la consommation d'eau; changements dans les niveaux d'activité (souris); poids cardiaque et splénique réduits (souris); diminution du nombre de cellules caliciformes parfois accompagnée d'infiltrats inflammatoires dans le caecum, le côlon et/ou le rectum; changements transitoires des indices des globules rouges, des globules blancs et des protéines sériques, du potassium et du phosphore. À des doses plus élevées, la pharmacologie exagérée a entraîné une déshydratation, des modifications marquées du poids corporel, une hémococoncentration, une débilitation

et la mort. Dans les études qui comprenaient une période sans administration après le traitement, des signes de récupération ou de réversibilité ont été notés chez les animaux survivants. La DSENO la plus faible chez le rat était de 3 et 10 mg/kg/jour (0,29 et 0,97 fois la dose humaine maximale recommandée en fonction de la surface corporelle chez les mâles et les femelles respectivement) dans une étude de 6 mois et de 50 mg/kg/jour (2,4 fois la dose humaine maximale recommandée en fonction de la surface corporelle) dans une étude d'un mois chez des souris CD-1.

Chez le chien, le ténapanor était généralement bien toléré et les signes cliniques liés à la pharmacologie attendue du ténapanor étaient limités aux excréments anormaux sporadiques à la plupart des doses. La DSENO dans toutes les études chez le chien était de 1000 mg/kg/jour (> 100 fois la dose humaine maximale recommandée en fonction de la surface corporelle) et était indépendante de la durée de l'étude de 28 jours à 9 mois.

Cancérogénicité : Le potentiel cancérogène du ténapanor a été évalué dans une étude de cancérogénicité de 6 mois chez la souris TgrasH2 et dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat. Le ténapanor n'était pas tumorigène à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (environ 4,5 fois la dose humaine recommandée, en fonction de la surface corporelle) chez les souris mâles et 800 mg/kg/jour (environ 39 fois la dose humaine maximale recommandée, en fonction de la surface corporelle) pour les souris femelles. Le ténapanor n'était pas tumorigène chez les rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 5 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose humaine recommandée, en fonction de la surface corporelle). Le principal métabolite du ténapanor, M1, n'était pas tumorigène chez les souris TgrasH2 à des doses orales allant jusqu'à 165 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose humaine maximale recommandée, en fonction de la surface corporelle).

Génotoxicité : IBSRELA n'a exercé aucun effet mutagène, clastogène ou génotoxique dans les analyses suivantes réalisées avec et sans stimulation métabolique : test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (Ames), recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans des lymphocytes provenant du sang périphérique d'humains mis en culture ou épreuve du micronucleus *in vivo* chez la souris et le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le ténapanor n'a eu aucun effet sur la fertilité ou la fonction reproductrice chez les rats mâles à des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (environ 0,97 fois la dose humaine recommandée, en fonction de la surface corporelle) et chez les souris femelles à des doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (environ 2,4 fois la dose humaine recommandée, en fonction de la surface corporelle).

Toxicité juvénile : Dans une étude de toxicité par voie orale de 21 jours chez des rats juvéniles, le ténapanor a été administré à des rats nouveau-nés (au 5^e jour de la période postnatale (J5PN)) à des doses de 5 et 10 mg/kg/jour. Le ténapanor n'a pas été toléré chez les bébés rats mâles et femelles et l'étude a été interrompue sur J16PN en raison de la mortalité et de la diminution du poids corporel (réduction de 24 % à 29 % chez les femelles dans les groupes de dose respectifs et de 33 % chez les mâles dans le groupe de dose de 10 mg/kg/jour, par rapport au groupe-contrôle).

Dans une deuxième étude de détermination de la plage de doses, des doses de ténapanor de 0,1; 0,5; 2,5 ou 5 mg/kg/jour ont été administrées à des rats nouveau-nés du J5PN au J24PN. Des mortalités liées au traitement ont été observées à 0,5; 2,5 et 5 mg/kg/jour. Ces décès prématurés ont été observés dès J8PN, la majorité des décès survenant entre J15PN et J25PN. Dans le groupe 5 mg/kg/jour, le poids corporel moyen était 47 % plus bas pour les mâles au J23PN et 35 % plus bas pour les femelles au J22PN par rapport aux groupes-contrôles. Des longueurs tibiales moyennes légèrement inférieures (5 % à 11 %) ont été notées chez les mâles et les femelles dans les groupes de dose de 0,5; 2,5 et 5 mg/kg/jour au J25PN et corrélées avec les diminutions de poids corporel notées dans ces groupes. Des poids inférieurs

de la rate, du thymus et/ou des ovaires ont été notés aux doses de 0,5; 2,5 et 5 mg/kg/jour. Une distension gastro-intestinale liée au ténapanor et des observations osseuses microscopiques d'augmentation des ostéoclastes, de l'érosion et/ou de la diminution de l'os dans le sternum et/ou l'articulation fémorotibiale ont été notées chez les mâles et les femelles dans les groupes de dose de 0,5; 2,5 et 5 mg/kg/jour.

Dans une étude de toxicologie juvénile définitive de 8 semaines suivie d'une période de récupération de 4 semaines, le ténapanor administré à des rats juvéniles du J5PN au J61PN à des doses de 0,03; 0,1 et 0,3 mg/kg/jour a entraîné des décès liés au ténapanor, une réduction du poids corporel absolu moyen (jusqu'à 15,8 % et 16,8 % chez les mâles et les femelles, respectivement) et un raccourcissement des longueurs tibiales moyennes (à partir du J22PN et J19PN chez les mâles et les femelles, respectivement) dans le groupe de dose de 0,3 mg/kg/jour [voir [1.1 Enfants](#), [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.3 Enfants](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)].

Une étude de toxicité juvénile de 60 jours a été réalisée pour déterminer la tolérabilité de ténapanor lorsqu'il est administré par gavage oral à des rats juvéniles Crl:CD(SD) Sprague-Dawley du 21e au 80e JPN à des doses de 0,1; 0,3; 0,7 (mâle) et 1,0 (femelle) mg/kg/jour. La persistance ou la progression de tout effet après une période de récupération de 14 jours ont également été évaluées. Aucune mortalité liée au ténapanor n'est survenue au cours de l'étude. Une consistance anormale des matières fécales et des réductions du poids corporel et de la consommation de nourriture ont été observées chez les rats mâles et femelles à des doses supérieures à 0,1 mg/kg/jour. Chez les rats mâles exposés à 0,3 et 0,7 mg/kg/jour, il y a eu des diminutions de la longueur du tibia observées pendant la phase de vie de l'étude et une réduction du pH de l'urine à la fin de la dose. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été considérée comme étant de 0,1 mg/kg/jour chez les deux sexes.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **IBSRELA**^{MD}

Comprimés de ténapanor

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **IBSRELA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**IBSRELA**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Ne donnez pas IBSRELA aux enfants de moins de 6 ans.** IBSRELA peut provoquer une diarrhée sévère chez les enfants. Cela peut entraîner une déshydratation sévère (perte de grandes quantités d'eau et de sel dans le corps). Cela pourrait nuire gravement à un enfant de moins de 6 ans.
- **IBSRELA n'est pas recommandé chez les enfants de 6 à 18 ans.** On ignore si IBSRELA est sécuritaire chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans. Cela pourrait leur nuire.

Pourquoi IBSRELA est-il utilisé?

- IBSRELA est utilisé pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez les adultes (18 ans et plus).

Comment IBSRELA agit-il?

IBSRELA est un médicament qui appartient à la classe des inhibiteurs de l'échangeur sodium (Na⁺) / hydrogène (H⁺) 3 (NHE3). Il réduit la quantité de sodium absorbée par vos intestins. Cela augmente la libération de liquide dans les intestins. IBSRELA soulage les douleurs abdominales et augmente le nombre de selles. Vous devriez remarquer une amélioration au cours de la première semaine de prise d'IBSRELA.

Quels sont les ingrédients dans IBSRELA?

Ingrédients médicinaux : ténapanor (sous forme de chlorhydrate de ténapanor).

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdale, hypromellose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, gallate de propyle, acide stéarique, acide tartrique, dioxyde de titane et triacétine.

IBSRELA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Sous forme de comprimés contenant 50 mg de ténapanor.

Ne prenez pas IBSRELA si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de ténapanor ou à l'un des ingrédients de la formulation d'IBSRELA;
- vous êtes allergique à un composant du contenant d'IBSRELA;

- vous avez moins de 6 ans;
- un médecin vous a informé que vous souffriez ou pourriez souffrir d'une occlusion intestinale, appelée blocage gastro-intestinal.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IBSRELA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes enceinte, pourriez l'être ou prévoyez le devenir. On ignore si IBSRELA peut faire du tort à votre bébé.
- Si vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si IBSRELA est excrété dans le lait maternel. Parlez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre enfant.

Autres mises en garde à connaître :

Diarrhée : IBSRELA peut provoquer une diarrhée. Elle peut parfois être sévère. Une diarrhée sévère peut provoquer une déshydratation. Arrêtez de prendre IBSRELA et obtenez une aide médicale immédiate si vous avez une diarrhée sévère (selles liquides persistantes).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Lorsque IBSRELA est coadministré avec de l'énalapril, vous devez surveiller la pression artérielle et, si nécessaire, votre professionnel de la santé pourrait vous demander d'augmenter la dose d'énalapril.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec IBSRELA :

- Enalapril

Comment prendre IBSRELA :

- Prenez IBSRELA exactement comme votre médecin vous a dit de le prendre.
- Prenez IBSRELA immédiatement avant le déjeuner ou votre premier repas de la journée. Prenez ensuite votre prochain comprimé immédiatement avant le souper.
- Avalez le comprimé IBSRELA entier.
- N'écrasez pas et ne mâchez pas le comprimé.

Dose habituelle :

Prenez 1 comprimé deux fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'IBSRELA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'IBSRELA, sautez la dose oubliée. Prenez votre dose suivante selon l'horaire habituel. Ne prenez jamais deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez IBSRELA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Diarrhée (selles molles ou liquides plus fréquentes que d'habitude);
- Un besoin urgent d'évacuer les selles;
- Flatulences (passage de gaz);
- Ballonnement ou douleur abdominale;
- Bruits anormaux provenant de votre abdomen;
- Inflammation des voies nasales et de la gorge, comme avec le rhume;
- Étourdissement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Diarrhée sévère			√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 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 :

Conserver IBSRELA à température ambiante entre 15°C et 30°C.

Conserver IBSRELA dans son flacon d'origine.

Protéger de l'humidité.

Le flacon d'IBSRELA contient un bidon déshydratant (dessiccant) qui permet de garder le médicament au sec.

Ne pas retirer le bidon déshydratant du flacon.

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

Pour en savoir davantage au sujet de IBSRELA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/>), le site Web du fabricant (<https://www.gud-knight.com/>), par courriel à l'adresse medinfo@knighttx.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-483-5636.

Le présent dépliant a été rédigé par Knight Thérapeutiques inc.

IBSRELA^{MD} est une marque déposée de Ardelyx Inc., utilisée sous licence par Knight Thérapeutiques inc.

Dernière révision : 05 mai, 2023.