

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Revestive 5 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 5 mg de teduglutide*.

Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg de teduglutide dans 0,5 ml de solution, correspondant à une concentration de 10 mg/ml.

*Le teduglutide est un analogue du *glucagon-like peptide-2* (GLP-2) produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche et le solvant est limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Revestive est indiqué dans le traitement des patients de 4 mois d'âge gestationnel corrigé et plus présentant un syndrome du grêle court (SGC). Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du SGC.

Le traitement ne doit pas être instauré avant qu'il ne soit raisonnablement prévisible que le patient soit stable suite à la période d'adaptation intestinale. Les apports liquidiens et nutritionnels intraveineux doivent être optimisés et stabilisés avant le début du traitement.

L'évaluation clinique par le médecin devra prendre en compte les objectifs du traitement et les choix individuels du patient. En l'absence d'amélioration de l'état général du patient, le traitement doit être arrêté. L'efficacité et la sécurité doivent faire l'objet chez tous les patients d'une surveillance étroite régulière conformément aux recommandations thérapeutiques.

Posologie

Adultes

La dose recommandée de Revestive est de 0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour. Les volumes à injecter en fonction du poids corporel sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. En raison de l'hétérogénéité de la population de patients atteints de SGC, une diminution progressive de la dose

sous étroite surveillance peut être envisagée chez certains patients pour optimiser la tolérance du traitement. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être injectée dès que possible le même jour.

L'effet du traitement doit être évalué après 6 mois. Des données limitées issues d'études cliniques ont montré que le délai d'obtention de la réponse au traitement peut être plus long chez certains patients (c'est-à-dire les patients ayant toujours le côlon en continuité ou l'iléon distal/terminal) ; en l'absence d'amélioration globale après 12 mois, la nécessité de la poursuite du traitement doit être reconsidérée.

Un traitement continu est recommandé pour les patients chez lesquels la nutrition parentérale a été arrêtée.

Tableau 1

Poids corporel	Dosage 5 mg Volume à injecter
38 à 41 kg	0,20 ml
42 à 45 kg	0,22 ml
46 à 49 kg	0,24 ml
50 à 53 kg	0,26 ml
54 à 57 kg	0,28 ml
58 à 61 kg	0,30 ml
62 à 65 kg	0,32 ml
66 à 69 kg	0,34 ml
70 à 73 kg	0,36 ml
74 à 77 kg	0,38 ml
78 à 81 kg	0,40 ml
82 à 85 kg	0,42 ml
86 à 89 kg	0,44 ml
90 à 93 kg	0,46 ml

Population pédiatrique (âge ≥ 1 an)

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du SGC chez les patients pédiatriques.

La dose recommandée de Revestive chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) est la même que chez les adultes (0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour). Le volume à injecter en fonction du poids corporel en cas d'utilisation du flacon du dosage à 5 mg est présenté dans le tableau 2 ci-dessous. Un flacon du dosage à 1,25 mg est également disponible pour l'usage pédiatrique (patients pesant moins de 20 kg).

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être injectée dès que possible le même jour. Une durée de traitement de 6 mois est recommandée, après laquelle l'effet du traitement doit être évalué. Chez les enfants de moins de deux ans, le traitement doit être évalué après 12 semaines. Il n'existe pas de données chez les patients pédiatriques après 6 mois (voir rubrique 5.1).

Tableau 2

Poids corporel	Dosage 5 mg Volume à injecter
10 à 11 kg	0,05 ml
12 à 13 kg	0,06 ml
14 à 17 kg	0,08 ml
18 à 21 kg	0,10 ml
22 à 25 kg	0,12 ml
26 à 29 kg	0,14 ml
30 à 33 kg	0,16 ml
34 à 37 kg	0,18 ml
38 à 41 kg	0,20 ml
42 à 45 kg	0,22 ml
46 à 49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg	Voir le tableau 1 à la section « Adultes ».

Population pédiatrique (âgés 4 mois à moins de 12 mois)

Pour les patients pédiatriques âgés de 4 mois à moins de 12 mois, le flacon de Revestive 1,25 mg doit être utilisé. Consulter le résumé des caractéristiques du produit de Revestive 1,25 mg poudre et solvant pour solution injectable pour les informations relatives à la posologie.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère. Chez les patients adultes ou pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou au stade terminal, la dose quotidienne doit être réduite de 50 % (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, sur la base d'une étude menée chez des sujets au stade B de Child-Pugh. Revestive n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique (< 4 mois)

Aucune donnée n'est actuellement disponible chez les enfants de moins de 4 mois d'âge gestationnel corrigé.

Mode d'administration

La solution reconstituée doit être administrée par injection sous-cutanée une fois par jour en alternant les sites entre les quatre quadrants de l'abdomen. La cuisse peut également être utilisée si l'injection dans l'abdomen est difficile en raison d'une douleur, de cicatrices ou d'une induration des tissus. Revestive ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à des traces de résidus de tétracycline.

Cancer actif ou suspecté.

Antécédents de cancer de l'appareil gastro-intestinal, y compris du système hépatobiliaire et du pancréas au cours des cinq dernières années.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors de chaque administration de Revestive à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de maintenir la traçabilité du lot utilisé pour le patient.

Adultes

Polypes colorectaux

Une coloscopie avec exérèse des polypes doit être effectuée au moment de l'instauration du traitement par Revestive. Des coloscopies (ou autres examens d'imagerie) de contrôle une fois par an sont recommandées au cours des 2 premières années de traitement par Revestive. Des coloscopies sont recommandées par la suite au moins tous les cinq ans. Une évaluation individuelle visant à déterminer si un accroissement de la fréquence de la surveillance est nécessaire doit être réalisée sur la base des caractéristiques du patient (par exemple âge, maladie sous-jacente). Voir également rubrique 5.1. En cas d'identification d'un polype, il est recommandé d'observer les recommandations actuelles pour la surveillance des polypes. En cas de tumeur maligne, le traitement par Revestive doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Néoplasie gastro-intestinale, y compris du système hépatobiliaire

Lors d'une étude de cancérogenèse chez le rat, des tumeurs bénignes ont été observées dans l'intestin grêle et les voies biliaires extrahepatiques. Ces observations n'ont pas été confirmées lors d'études cliniques d'une durée de plus d'un an. Si une tumeur maligne est détectée, elle doit être réséquée. En cas de tumeur maligne, le traitement par Revestive doit être arrêté (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Vésicule biliaire et voies biliaires

Des cas de cholécystite, de cholangite et de lithiase biliaire ont été rapportés lors des études cliniques. En cas de symptômes liés à la vésicule biliaire ou aux voies biliaires, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée.

Affections pancréatiques

Des événements indésirables pancréatiques, tels qu'une pancréatite chronique ou aiguë, une sténose du canal pancréatique et une augmentation de l'amylasémie et de la lipasémie, ont été rapportés lors des études cliniques. En cas de pancréatite, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée.

Surveillance de l'intestin grêle, de la vésicule, des voies biliaires et du pancréas

Les patients souffrant de SGC doivent être tenus sous observation étroite conformément aux recommandations de bonnes pratiques cliniques. Cela comporte habituellement une surveillance de la fonction de l'intestin grêle, de la vésicule biliaire, des voies biliaires, et du pancréas pour détecter des signes ou symptômes, et éventuellement d'autres analyses biologiques et examens d'imagerie s'ils sont indiqués.

Occlusion intestinale

Des cas d'occlusion intestinale ont été rapportés lors des études cliniques. En cas d'occlusion intestinale récurrente, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée.

Surcharge liquidienne et équilibre électrolytique

Pour éviter une surcharge liquidienne ou une déshydratation, l'apport parentéral doit être ajusté avec précaution chez les patients prenant Revestive. L'équilibre électrolytique et le statut hydrique doivent être surveillés attentivement tout au long du traitement, en particulier au cours de la réponse thérapeutique initiale et lors de l'arrêt du traitement par Revestive.

Surcharge liquidienne :

Des cas de surcharge liquidienne ont été observés dans les études cliniques. Les événements indésirables de surcharge liquidienne sont survenus le plus souvent pendant les 4 premières semaines de traitement et ont diminué au cours du temps.

En raison d'une augmentation de l'absorption des liquides, les patients atteints d'une affection cardiovasculaire telle qu'une insuffisance cardiaque et une hypertension doivent être surveillés à la recherche d'une surcharge liquidienne, particulièrement en début de traitement. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent contacter leur médecin en cas de prise de poids soudaine, de gonflement du visage, d'œdème des chevilles et/ou de dyspnée. En règle générale, une surcharge liquidienne peut être prévenue par l'évaluation adéquate et en temps utile des besoins en nutrition parentérale. Cette évaluation doit être plus fréquente durant les premiers mois du traitement.

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés dans les études cliniques. En cas d'aggravation significative de l'affection cardiovasculaire, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée.

Déshydratation

Les patients atteints d'un syndrome du grêle court sont prédisposés à la déshydratation, laquelle peut conduire à une insuffisance rénale aiguë.

Chez les patients recevant Revestive, l'apport parentéral doit être diminué avec précaution et ne doit pas être interrompu brutalement. L'état hydrique du patient doit être évalué après la diminution de l'apport parentéral et l'ajustement correspondant doit être effectué si nécessaire.

Médicaments concomitants

Les patients recevant des médicaments concomitants par voie orale nécessitant une adaptation de la dose ou à marge thérapeutique étroite doivent être étroitement surveillés en raison de la possibilité d'augmentation de l'absorption (voir rubrique 4.5).

Situations cliniques particulières

Revestive n'a pas été étudié chez des patients présentant des maladies concomitantes sévères cliniquement instables (par exemple cardiovasculaires, respiratoires, rénales, infectieuses, endocriniennes, hépatiques ou neurologiques) ou ayant des antécédents de cancer au cours des cinq dernières années (voir rubrique 4.3). Revestive doit être prescrit avec prudence dans ces cas.

Insuffisance hépatique

Revestive n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les données provenant de son administration à des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ne suggèrent pas la nécessité d'une restriction d'utilisation.

Arrêt du traitement

En raison du risque de déshydratation, l'arrêt du traitement par Revestive doit être géré avec soin.

Population pédiatrique

Voir également les précautions générales chez les adultes dans cette rubrique.

Polypes colorectaux/néoplasies

Avant l'instauration du traitement par Revestive, une recherche de sang occulte dans les selles doit être réalisée chez tous les enfants et adolescents. Une coloscopie/sigmoïdoscopie est nécessaire en cas de présence inexplicquée de sang dans les selles. La recherche de sang occulte dans les selles doit

ensuite être effectuée une fois par an chez les enfants et adolescents pendant le traitement par Revestive.

Une coloscopie/sigmoïdoscopie est recommandée chez tous les enfants et adolescents après un an de traitement, puis au moins tous les cinq ans pendant le traitement continu par Revestive et en cas de saignements gastro-intestinaux d'apparition nouvelle ou inexpliqués.

Excipients

Revestive contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Revestive doit être administré avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la tétracycline (voir rubrique 4.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction pharmacocinétique n'a été réalisée. Une étude *in vitro* a indiqué que le teduglutide n'inhibait pas les enzymes du cytochrome P450 métabolisant les médicaments. Sur la base de l'effet pharmacodynamique du teduglutide, une augmentation de l'absorption de médicaments concomitants est possible (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Revestive chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Revestive pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le teduglutide est excrété dans le lait maternel. Chez la rate, la concentration moyenne du teduglutide dans le lait a été inférieure à 3 % de la concentration plasmatique maternelle à la suite d'une injection SC unique de 25 mg/kg. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Revestive pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur les effets du teduglutide sur la fertilité humaine. Les données des études effectuées chez l'animal n'indiquent aucune altération de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Revestive a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de syncope ont toutefois été rapportés lors des études cliniques (voir rubrique 4.8). Des troubles de ce type peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables ont été enregistrés lors de 2 études cliniques contrôlées par placebo chez 109 patients présentant un SGC traités par le teduglutide aux doses de 0,05 mg/kg/jour et 0,10 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. Des effets indésirables sont apparus chez environ 52 % des patients traités par le teduglutide (contre 36 % chez ceux recevant un placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : douleurs abdominales et distension abdominale (45 %), infections des voies respiratoires (28 %) (dont rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires inférieures), nausées

(26 %), réactions au site d'injection (26 %), céphalées (16 %) et vomissements (14 %). Environ 38 % des patients traités porteurs d'une stomie ont présenté des complications gastro-intestinales liées à la stomie. La majorité de ces effets indésirables a été de sévérité légère ou modérée.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez des patients exposés à 0,05 mg/kg/jour de teduglutide pendant une durée allant jusqu'à 30 mois dans une étude de suivi à long terme en ouvert.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont mentionnés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tous les effets indésirables identifiés depuis la commercialisation sont indiqués *en italique*.

Fréquence	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Classe de système d'organes				
Infections et infestations	Infection respiratoire*	<i>Syndrome pseudo-grippal</i>		
Affections du système immunitaire				<i>Hypersensibilité</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit Surcharge liquidienne		
Affections psychiatriques		Anxiété Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées			
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive		
Affections vasculaires			Syncope	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux Dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale Douleurs abdominales Nausées Vomissements	Polype colorectal Sténose du côlon Flatulences Occlusion intestinale Sténose du canal pancréatique Pancréatite [†] Sténose de l'intestin grêle	Polype duodénal	<i>Polype gastrique</i>
Affections hépatobiliaires		Cholécystite Cholécystite aiguë		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection [‡]	Œdème périphérique		<i>Rétention hydrique</i>

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Complication d'une stomie gastro-intestinale			
* Inclut les termes préférentiels suivants : rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires inférieures. † Inclut les termes préférentiels suivants : pancréatite, <i>pancréatite aiguë</i> et pancréatite chronique. ‡ Inclut les termes préférentiels suivants : hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et hémorragie au site d'injection.				

Description d'effets indésirables sélectionnés

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des peptides, l'administration de Revestive peut déclencher la formation d'anticorps. Selon les données combinées de deux études menées chez des adultes présentant un SGC (une étude randomisée contrôlée par placebo de 6 mois suivie d'une étude en ouvert de 24 mois), les taux de développement d'anticorps anti-teduglutide chez les patients qui recevaient une injection sous-cutanée de 0,05 mg/kg de teduglutide une fois par jour étaient de 3 % (2/60) au mois 3, 17 % (13/77) au mois 6, 24 % (16/67) au mois 12, 33 % (11/33) au mois 24 et 48 % (14/29) au mois 30. Dans les études de phase III menées chez des patients présentant un SGC qui ont reçu le teduglutide pendant 2 ans ou plus, 28 % des patients ont développé des anticorps anti-protéines d'*E. coli* (protéines résiduelles des cellules hôtes provenant du procédé de fabrication). La formation d'anticorps n'a pas été associée à des observations cliniquement pertinentes pour la tolérance, à une réduction de l'efficacité ou à une modification des paramètres pharmacocinétiques de Revestive.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection sont apparues chez 26 % des patients présentant un SGC traités par le teduglutide contre 5 % des patients du bras placebo. Ces réactions incluaient : hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et hémorragie au site d'injection (voir également rubrique 5.3). La majorité des réactions était de sévérité modérée et aucun cas n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Protéine C réactive

Des augmentations modérées du taux de protéine C réactive d'environ 25 mg/ml ont été observées au cours des sept premiers jours de traitement par le teduglutide, et les taux ont diminué de façon continue avec la poursuite des injections quotidiennes. Après 24 semaines de traitement par le teduglutide, des patients ont présenté de faibles augmentations globales du taux de protéine C réactive, de 1,5 mg/ml en moyenne. Ces modifications n'ont pas été associées à des modifications d'autres paramètres biologiques ni à des symptômes rapportés. Il n'a pas été observé d'augmentation moyenne cliniquement significative du taux de protéine C réactive par rapport à la valeur initiale suite à un traitement au long cours par le teduglutide pendant une durée allant jusqu'à 30 mois.

Population pédiatrique

Dans deux études cliniques achevées, 87 enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans) ont été inclus et traités par le teduglutide pendant une durée allant jusqu'à 6 mois. Aucun patient n'est sorti des études en raison d'un événement indésirable. Globalement, le profil de sécurité du teduglutide (y compris le type et la fréquence des effets indésirables et l'immunogénicité) chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) a été comparable à celui observé chez les adultes.

Dans trois études cliniques achevées chez des sujets pédiatriques (âgés de 4 à < 12 mois d'âge gestationnel corrigé), le profil de sécurité rapporté dans ces études était conforme au profil de sécurité observé dans les études pédiatriques précédentes et aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Des données de sécurité à long terme limitées sont disponibles pour la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 4 mois.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La dose maximale de teduglutide étudiée durant le développement clinique a été de 86 mg/jour pendant huit jours. Aucun effet indésirable systémique inattendu n'a été observé (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé par un professionnel de santé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour l'appareil digestif et le métabolisme, médicaments divers pour l'appareil digestif et le métabolisme, Code ATC : A16AX08.

Mécanisme d'action

Le GLP-2 (*human glucagon-like peptide-2*) est un peptide d'origine naturelle sécrété par les cellules L de l'intestin et qui augmente le débit sanguin intestinal et portal, inhibe la sécrétion gastrique acide et diminue la motilité intestinale. Le teduglutide est un analogue du GLP-2. Plusieurs études précliniques ont montré que le teduglutide préserve l'intégrité de la muqueuse en favorisant la réparation et la croissance normale de l'intestin par une augmentation de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes.

Effets pharmacodynamiques

Comme le GLP-2, le teduglutide est une chaîne formée de 33 acides aminés, avec la substitution d'un acide aminé, l'alanine par la glycine, en deuxième position de l'extrémité N-terminale. Cette substitution d'un seul acide aminé par rapport au GLP-2 d'origine naturelle confère une résistance à la dégradation *in vivo* par l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), ce qui entraîne un allongement de la demi-vie. Teduglutide augmente la hauteur des villosités et la profondeur des cryptes de l'épithélium intestinal.

Sur la base des observations des études précliniques (voir rubriques 4.4 et 5.3) et du mécanisme d'action proposé se composant d'effets trophiques sur la muqueuse intestinale, il paraît exister un risque de développement de néoplasies de l'intestin grêle et/ou du côlon. Les études cliniques menées n'ont pu exclure ou confirmer une telle augmentation du risque. Plusieurs cas de polypes colorectaux bénins sont survenus durant les études, mais leur fréquence n'a pas été plus élevée comparativement aux patients recevant un placebo. Outre la nécessité d'une coloscopie avec ablation des polypes au

moment de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4), la nécessité d'une augmentation de la fréquence de la surveillance doit être déterminée chez chaque patient sur la base de ses caractéristiques (âge et maladie sous-jacente, antécédents de polypes, etc.)

Efficacité clinique

Population pédiatrique

Population pédiatrique âgée de 4 mois à moins de 12 mois

Les données d'efficacité présentées proviennent de 1 étude contrôlée principale et de 1 étude non contrôlée principale d'une durée de 28 semaines et de 2 études d'extension d'une durée allant jusqu'à 9 cycles (24 semaines par cycle) de traitement par teduglutide. Ces études comprenaient des nourrissons de 4 mois à < 12 mois d'âge gestationnel corrigé : 10 nourrissons (2 nourrissons âgés de 4 à < 6 mois, 8 âgés de 6 à < 12 mois) dans l'étude contrôlée (5 dans le bras de traitement par teduglutide et 5 dans le bras de traitement conventionnel), 2 nourrissons dans l'étude non contrôlée (les deux traités). Dans l'étude contrôlée principale, 6 nourrissons sur les 10 ont achevé l'étude et poursuivi leur participation dans l'étude d'extension (5 traités et 1 non traité). Dans l'étude non contrôlée principale, 2 nourrissons ont achevé l'étude et poursuivi leur participation dans la deuxième étude d'extension (les deux traités). Les nourrissons inclus dans ces études ont été traités par teduglutide 0,05 mg/kg/jour. Malgré la taille réduite de l'échantillon dans les études principales et d'extension, des réductions, cliniquement significatives, du besoin de soutien parentéral, ont été observées.

Étude contrôlée principale

Arrêt total de la nutrition parentérale

Aucun sujet n'a atteint l'autonomie entérale, c'est-à-dire l'arrêt total de la nutrition parentérale (NP) pendant les études principales ou d'extension.

Réduction du volume de la nutrition parentérale

Dans l'étude contrôlée principale, sur la base des données des carnets patients, 3 (60,0 %) sujets inclus dans le bras TED et 1 (20,0 %) sujet inclus dans le bras TC ont connu une réduction d'au moins 20 % du volume de la NP à la fin du traitement (FDT) par rapport à la valeur initiale (des données étaient manquantes pour 2 sujets du bras TC). Dans le bras TED, la variation moyenne du volume de la NP à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/jour (-24,8 %). Dans le bras TC, la variation moyenne du volume de la NP à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/jour (-16,8 %).

Réduction de l'apport calorique de la nutrition parentérale

Dans l'étude contrôlée principale, sur la base des données des carnets patients, la variation moyenne en pourcentage de l'apport calorique dans la NP à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-27,0 \pm 29,47$ % pour les sujets du bras TED et de $-13,7 \pm 21,87$ % pour ceux du bras TC.

Réduction de la durée de perfusion

Dans le bras TED de l'étude contrôlée principale, la variation de la durée de perfusion de la NP du carnet à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-3,1 \pm 3,31$ heures/jour (-28,9%) et de $-1,9 \pm 2,01$ jours/semaine (-28,5 %). Dans le bras TC, la variation de la durée de perfusion de la NP du carnet à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-0,3 \pm 0,63$ heures/jour (-1,9 %) et aucune variation n'a été observée dans le nombre de jours par semaine de la durée de perfusion de la NP.

Étude non contrôlée principale

Arrêt total de la nutrition parentérale

Aucun nourrisson n'a atteint l'arrêt total de la nutrition parentérale.

Réduction du volume de la nutrition parentérale

Chez les 2 nourrissons inclus dans l'étude et l'ayant achevée, une réduction $\geq 20\%$ du volume de la NP a été enregistrée chez 1 nourrisson au cours du traitement par teduglutide. La variation moyenne du volume de la NP à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/jour ($-26,7\%$).

Réduction de l'apport calorique de la nutrition parentérale

Chez les nourrissons, la variation moyenne de l'apport calorique dans la NP à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/jour ($-25,7\%$).

Réduction de la durée de perfusion

Il n'y a eu aucune variation du nombre d'heures d'utilisation quotidienne de la NP chez les 2 nourrissons au cours de l'étude.

Population pédiatrique âgée de 1 à 17 ans

Les données d'efficacité présentées proviennent de 2 études contrôlées chez des patients pédiatriques d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Ces études comprenaient 101 patients des groupes d'âge suivants : 5 patients âgés de 1 à 2 ans, 56 patients de 2 à moins de 6 ans, 32 patients de 6 à moins de 12 ans, 7 patients de 12 à moins de 17 ans et 1 patient de 17 à moins de 18 ans. Malgré la taille réduite de l'échantillon qui ne permettait pas de comparaisons statistiques, des réductions, cliniquement significatives, du besoin de soutien parentéral, ont été observées dans tous les groupes d'âge.

Le teduglutide a été étudié dans une étude clinique en ouvert de 12 semaines menée chez 42 enfants et adolescents âgés de 1 an à 14 ans présentant un SGC qui étaient dépendants de la nutrition parentérale. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du teduglutide par rapport au traitement conventionnel. Trois (3) doses de teduglutide, 0,0125 mg/kg par jour ($n = 8$), 0,025 mg/kg par jour ($n = 14$) et 0,05 mg/kg par jour ($n = 15$) ont été évaluées pendant 12 semaines. Cinq (5) patients ont été inclus dans une cohorte recevant un traitement conventionnel.

Arrêt total de la nutrition parentérale

La nutrition parentérale avait été totalement arrêtée à la semaine 12 chez trois patients (3/15, 20 %) recevant la dose de teduglutide recommandée. Après une période de sevrage de 4 semaines, l'apport parentéral a été réinstauré chez deux de ces patients.

Réduction du volume de la nutrition parentérale

La réduction moyenne du volume de la nutrition parentérale à la semaine 12 par rapport au volume initial dans la population ITT, sur la base des données de prescription par le médecin, a été de $-2,57 (\pm 3,56)$ l/semaine, soit une diminution moyenne de $-39,11\% (\pm 40,79)$ versus $0,43 (\pm 0,75)$ l/semaine, soit une augmentation de $7,38\% (\pm 12,76)$ dans la cohorte recevant le traitement conventionnel. À la semaine 16 (4 semaines après la fin du traitement), les réductions du volume de la nutrition parentérale étaient encore évidentes, mais inférieures à celles observées à la semaine 12 lorsque les patients recevaient toujours le teduglutide (diminution moyenne de $-31,80\% (\pm 39,26)$ par rapport à une augmentation de $3,92\% (\pm 16,62)$ dans le groupe de traitement conventionnel).

Réduction de l'apport calorique de la nutrition parentérale

À la semaine 12, il a été observé une variation moyenne de $-35,11\% (\pm 53,04)$ par rapport à la valeur initiale de l'apport calorique de la nutrition parentérale dans la population ITT, sur la base des données de prescription du médecin. La variation correspondante dans la cohorte recevant le traitement conventionnel était de $4,31\% (\pm 5,36)$. À la semaine 16, l'apport calorique dans la nutrition parentérale a continué à diminuer, avec des variations moyennes par rapport à la valeur initiale en pourcentage de $-39,15\% (\pm 39,08)$ versus $-0,87\% (\pm 9,25)$ dans la cohorte recevant le traitement conventionnel.

Augmentation du volume de la nutrition entérale et de l'apport calorique de la nutrition entérale

Sur la base des données de prescription, la variation moyenne en pourcentage du volume de la nutrition entérale à la semaine 12 par rapport au volume initial dans la population ITT a été de $25,82\% (\pm 41,59)$ versus $53,65\% (\pm 57,01)$ dans la cohorte recevant le traitement conventionnel.

L'augmentation correspondante de l'apport calorique dans la nutrition entérale était de 58,80 % ($\pm 64,20$) versus 57,02 % ($\pm 55,25$) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel.

Réduction de la durée de perfusion

La diminution moyenne du nombre de jours par semaine de nutrition parentérale à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale dans l'étude dans la population ITT, sur la base des données de prescription du médecin, a été de -1,36 ($\pm 2,37$) jours par semaine, soit une diminution en pourcentage de -24,49 % ($\pm 42,46$). Il n'a pas été observé de modification par rapport à la valeur initiale dans la cohorte de traitement conventionnel. Quatre patients (26,7 %) recevant le teduglutide à la dose recommandée ont obtenu une diminution d'au moins trois jours des besoins de nutrition parentérale.

À la semaine 12, sur la base des données des carnets patients, il a été observé des réductions moyennes en pourcentage de 35,55 % ($\pm 35,23$) du nombre d'heures par jour par rapport à la valeur initiale, ce qui correspondait à des réductions de -4,18 ($\pm 4,08$) heures par jour d'utilisation de la nutrition parentérale, tandis que la variation de ce paramètre au même temps d'évaluation chez les patients de la cohorte de traitement conventionnel a été minimale.

Une étude supplémentaire multicentrique, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, a été menée chez 59 enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans qui étaient dépendants de la nutrition parentérale. L'objectif était d'évaluer la sécurité/tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du teduglutide. Deux doses de teduglutide ont été étudiées : 0,025 mg/kg par jour ($n = 24$) et 0,05 mg/kg par jour ($n = 26$) ; 9 patients ont été inclus dans un bras recevant un traitement conventionnel. La randomisation était stratifiée en fonction de l'âge dans les groupes posologiques. Les résultats ci-dessous sont ceux observés dans la population ITT à la dose recommandée de 0,05 mg/kg par jour.

Arrêt total de la nutrition parentérale

Le critère d'évaluation supplémentaire d'autonomie entérale a été atteint à la semaine 24 chez trois (3) sujets pédiatriques du groupe 0,05 mg/kg.

Réduction du volume de la nutrition parentérale

Sur la base des données des carnets patients, le critère d'évaluation principal, une réduction ≥ 20 % du volume de la nutrition parentérale/de la perfusion intraveineuse par rapport au volume initial à la fin du traitement, a été atteint chez 18 patients (69,2 %) du groupe 0,05 mg/kg par jour ; dans le bras recevant le traitement conventionnel, ce critère a été atteint chez 1 patient (11,1 %).

La variation moyenne du volume de la nutrition parentérale à la semaine 24 par rapport au volume initial, sur la base des carnets patients, a été de -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/jour, soit une variation moyenne de -41,57 % ($\pm 28,90$) ; la variation moyenne dans le bras recevant le traitement conventionnel a été de 6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/jour, (soit une variation moyenne de -10,21 % [$\pm 13,59$]).

Réduction de la durée de perfusion

À la semaine 24, la diminution de la durée de perfusion était de -3,03 ($\pm 3,84$) heures par jour dans le bras 0,05 mg/kg/jour, soit une variation en pourcentage de -26,09 % ($\pm 36,14$). La variation par rapport à la valeur initiale dans le bras recevant le traitement conventionnel était de -0,21 ($\pm 0,69$) heures par jour (-1,75 % [$\pm 5,89$]).

À la semaine 24, sur la base des données des carnets patients, la diminution moyenne du nombre de jours par semaine de nutrition parentérale par rapport à la valeur initiale était de -1,34 ($\pm 2,24$) jours par semaine, soit une diminution en pourcentage de -21,33 % ($\pm 34,09$). Il n'a pas été observé de diminution du nombre de jours par semaine de nutrition parentérale/perfusion intraveineuse dans le bras recevant le traitement conventionnel.

Adultes

Le teduglutide a été étudié lors d'une étude multicentrique ouverte de détermination de dose d'une durée de 21 jours chez 17 patients présentant un SGC qui, assignés à un groupe de traitement sur cinq possibles, ont été traités par 0,03, 0,10 ou 0,15 mg/kg de teduglutide une fois par jour ou 0,05 ou 0,075 mg/kg deux fois par jour. Le traitement a résulté en une amélioration d'environ

750 à 1 000 ml/jour de l'absorption gastro-intestinale des liquides, avec une augmentation de celle des macronutriments et des électrolytes, une diminution de l'excrétion fécale des macronutriments et des liquides et un accroissement des adaptations structurelles et fonctionnelles majeures de la muqueuse intestinale. Les adaptations structurelles ont été transitoires et sont revenues à la situation initiale dans les trois semaines suivant l'arrêt du traitement.

Lors d'une étude pivot de phase III en double aveugle contrôlée par placebo menée chez des patients atteints de SGC chez qui une nutrition parentérale était requise, 43 patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 0,05 mg/kg/jour de teduglutide et 43 un placebo pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines.

La proportion de patients ayant obtenu une réduction de 20 à 100 % de la nutrition parentérale aux semaines 20 et 24 était différente de façon statistiquement significative entre les patients traités par le teduglutide (27 patients sur 43, 62,8 %) et ceux recevant le placebo (13 patients sur 43, 30,2 % ; $p = 0,002$). Le traitement par le teduglutide a résulté en une réduction de 4,4 l/semaine des besoins en nutrition parentérale (la valeur avant traitement étant de 12,9 litres) à la semaine 24, comparativement à 2,3 l/semaine (la valeur avant traitement étant de 13,2 litres) dans le groupe placebo. Le temps sous nutrition parentérale a diminué d'au moins un jour chez 21 patients du groupe teduglutide (48,8 %) et 9 du groupe placebo (20,9 %) ($p = 0,008$).

Quatre-vingt-dix-sept pour cent (97 %) des patients (37 sur 39 traités par le teduglutide) ayant achevé l'étude contrôlée par placebo sont entrés dans une étude d'extension à long terme dans laquelle tous les patients ont reçu 0,05 mg/kg/jour de Revestive pendant une durée supplémentaire allant jusqu'à 2 ans. Au total, 88 patients ont participé à cette étude d'extension dont 39 traités par placebo et 12 inclus, mais non randomisés, dans l'étude précédente ; 65 des 88 patients ont terminé l'étude d'extension. Une augmentation de la réponse au traitement a persisté pendant une durée allant jusqu'à 2,5 ans dans tous les groupes exposés au teduglutide en termes de réduction du volume de nutrition parentérale, de gain de jours supplémentaires sans nutrition parentérale par semaine et d'arrêt total de l'apport parentéral.

Trente (30) des 43 patients traités par le teduglutide dans l'étude pivot ayant participé à l'étude d'extension ont achevé 30 mois de traitement au total. Chez ceux-ci, une réduction d'au moins 20 % de l'apport parentéral a été obtenue chez 28 patients (93 %). Parmi les répondants de l'étude pivot ayant achevé l'étude d'extension, la réponse au teduglutide était maintenue chez 21 patients sur 22 (96 %) après une période supplémentaire de 2 ans de traitement continu.

La réduction moyenne de la nutrition parentérale ($n = 30$) était de 7,55 l/semaine (soit une réduction de 65,6 % par rapport à la valeur initiale). La nutrition parentérale a été totalement arrêtée chez 10 patients traités pendant 30 mois par le teduglutide. Les patients ont été maintenus sous teduglutide même s'ils ne nécessitaient plus de nutrition parentérale. Ces 10 patients avaient eu besoin d'une nutrition parentérale pendant 1,2 à 15,5 ans et avant le traitement par le teduglutide, ils avaient eu besoin d'un volume de nutrition parentérale compris entre 3,5 l/semaine et 13,4 l/semaine. À la fin de l'étude, 21 (70 %), 18 (60 %) et 18 (60 %) des 30 patients ayant terminé l'étude avaient obtenu une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de l'apport parentéral, respectivement.

Parmi les 39 patients sous placebo, 29 ont achevé 24 mois de traitement par le teduglutide. La réduction moyenne de la nutrition parentérale était de 3,11 l/semaine (soit une réduction supplémentaire de 28,3 %). Seize (16, 55,2 %) des 29 patients ayant achevé l'étude ont obtenu une réduction de la nutrition parentérale d'au moins 20 %. À la fin de l'étude, 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) et 5 (17,2 %) des patients avaient obtenu une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de la nutrition parentérale, respectivement. L'apport parentéral a été totalement arrêté pour deux (2) patients pendant le traitement par le teduglutide.

Parmi les 12 patients non randomisés dans l'étude pivot, 6 ont achevé 24 mois de traitement par le teduglutide. La réduction moyenne de la nutrition parentérale était de 4,0 l/semaine (soit une réduction de 39,4 % par rapport à la valeur initiale : le début de l'étude d'extension) et une réduction d'au moins 20 % de l'apport parentéral a été obtenue chez 4 des 6 patients ayant achevé l'étude (66,7 %). À la fin

de l'étude, une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de l'apport parentéral a été obtenue chez 3 (50 %), 2 (33 %) et 2 (33 %) patients, respectivement. L'apport parentéral a été totalement arrêté chez un patient pendant le traitement par le teduglutide.

Lors d'une autre étude de phase III en double aveugle contrôlée par placebo, des patients atteints de SGC chez qui une nutrition parentérale était requise ont reçu une dose de 0,05 mg/kg/jour (n = 35) ou de 0,10 mg/kg/jour (n = 32) de teduglutide ou un placebo (n = 16) pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines.

L'analyse principale de l'efficacité dans cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe teduglutide 0,10 mg/kg et le groupe placebo, tandis que la proportion des patients ayant obtenu une réduction d'au moins 20 % de la nutrition parentérale aux semaines 20 et 24 était significativement différente entre le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour (46 %) et le groupe placebo (6,3 % ; $p < 0,01$). Le traitement par le teduglutide a résulté en une réduction de 2,5 l/semaine des besoins en nutrition parentérale (comparativement à 9,6 litres avant traitement) à la semaine 24, *versus* 0,9 l/semaine (comparativement à 10,7 litres avant traitement) dans le groupe placebo.

Le traitement par le teduglutide a induit un accroissement de l'absorption épithéliale en augmentant significativement la hauteur des villosités dans l'intestin grêle.

Soixante-cinq (65) patients présentant un SGC ont été inclus dans une étude de suivi comportant jusqu'à 28 semaines supplémentaires de traitement. La dose précédemment attribuée a été maintenue durant la totalité de la phase d'extension chez les patients du groupe teduglutide, tandis que ceux du groupe placebo ont été assignés par randomisation pour recevoir 0,05 ou 0,10 mg/kg/jour de teduglutide.

La réduction de 20 % des besoins en nutrition parentérale observée aux semaines 20 et 24 de l'étude initiale a persisté chez 75 % des patients sous teduglutide après un traitement continu allant jusqu'à un an.

La réduction moyenne du volume hebdomadaire moyen de la nutrition parentérale a été de 4,9 l/semaine (réduction de 52 % par rapport à l'entrée dans l'étude) au bout d'un an de traitement continu par teduglutide.

La nutrition parentérale a été totalement arrêtée à la semaine 24 chez deux (2) patients recevant la dose de teduglutide recommandée, et a pu également l'être chez un autre patient durant l'étude de suivi.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Revestive dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du SGC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le teduglutide est rapidement absorbé à partir des sites d'absorption sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes environ 3 à 5 heures après l'administration à toutes les doses. La biodisponibilité absolue du teduglutide administré par voie sous-cutanée est élevée (88 %). Aucune accumulation du teduglutide n'a été observée à la suite d'administrations sous-cutanées répétées.

Distribution

Après administration par voie sous-cutanée, le volume apparent de distribution du teduglutide est de 26 litres chez les patients présentant un SGC.

Biotransformation

Le métabolisme du teduglutide n'est pas totalement connu. Le teduglutide étant un peptide, le mécanisme principal de son métabolisme est probablement celui des peptides.

Élimination

La demi-vie terminale d'élimination du teduglutide est d'environ deux heures. Après administration par voie intraveineuse, la clairance plasmatique du teduglutide est d'environ 127 ml/h/kg, valeur équivalente à celle du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'élimination rénale a été confirmée par une étude des paramètres pharmacocinétiques chez des sujets insuffisants rénaux. Aucune accumulation du teduglutide n'a été observée à la suite d'administrations sous-cutanées répétées.

Linéarité/non linéarité

La concentration et l'aire sous la courbe du teduglutide sont proportionnelles à la dose à la suite d'administrations uniques et répétées de doses allant jusqu'à 20 mg.

Pharmacocinétique dans des sous-populations

Population pédiatrique

Après administration sous-cutanée, une valeur comparable de la C_{max} du teduglutide, influençant les réponses d'efficacité, entre les tranches d'âge (4 mois d'âge gestationnel corrigé à 17 ans) a été démontrée par modélisation pharmacocinétique de population sur la base des échantillons PK collectés dans la population à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose quotidienne de 0,05 mg/kg. Cependant, une exposition (ASC) plus faible et une demi-vie plus courte ont été observées chez les enfants et adolescents âgés de 4 mois à 17 ans par rapport aux adultes. Le profil pharmacocinétique du teduglutide dans cette population pédiatrique, évalué par la clairance et le volume de distribution, était différent de celui observé chez les adultes après correction pour les poids corporels. En particulier, la clairance diminue avec l'avancement en âge, de 4 mois à l'âge adulte. Il n'existe pas de données chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou au stade terminal (IRT).

Sexe

Aucune différence cliniquement pertinente selon le sexe n'a été observée lors des études cliniques.

Sujets âgés

Une étude de phase I n'a décelé aucune différence des paramètres pharmacocinétiques du teduglutide entre des volontaires sains âgés de moins de 65 ans et de plus de 65 ans. Les données sont limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus.

Insuffisants hépatiques

Une étude de phase I a évalué l'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du teduglutide à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose de 20 mg. L'exposition maximale et l'aire sous la courbe du teduglutide après administration unique de doses sous-cutanées de 20 mg ont été plus faibles (10 à 15 %) chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée que chez des témoins sains appariés.

Insuffisants rénaux

Une étude de phase I a évalué l'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du teduglutide à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 mg. Avec la progression du stade de l'insuffisance rénale allant jusqu'au stade terminal inclus, les principaux paramètres pharmacocinétiques du teduglutide ont augmenté d'un facteur allant jusqu'à 2,6 (AUC_{inf}) et 2,1 (C_{max}) comparativement à des sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une hyperplasie de la vésicule biliaire, des canaux biliaires hépatiques et des canaux pancréatiques a été observée lors des études de toxicité subchronique et chronique. Ces observations ont été potentiellement associées à l'action pharmacologique attendue du teduglutide et le degré de réversibilité a été variable en fonction de la période de récupération allant de 8 à 13 semaines après une administration chronique.

Réactions au site d'injection

Des cas d'inflammation granulomateuse sévère ont été observés aux sites d'injection lors des études précliniques.

Cancérogenèse/mutagenèse

Les résultats d'une batterie de tests de génotoxicité du teduglutide ont été négatifs.

Lors d'une étude de cancérogenèse chez le rat, les néoplasies bénignes liées au traitement consistaient en tumeurs de l'épithélium des voies biliaires chez les mâles exposés à des concentrations plasmatiques de teduglutide environ 32 et 155 fois plus élevées que celles obtenues chez les patients recevant la dose recommandée (incidence de 1 sur 44 et 4 sur 48 respectivement). Des adénomes de la muqueuse du jéjunum ont été observés chez 1 mâle sur 50 et chez 5 mâles sur 50 exposés à des concentrations plasmatiques de teduglutide environ 10 et 155 fois plus élevées que celles obtenues chez les patients recevant la dose recommandée. Un adénocarcinome jéjunal a été également observé chez un rat mâle ayant reçu la plus faible dose testée (marge d'exposition plasmatique animal/homme d'environ 10 fois).

Toxicité sur la reproduction et le développement

Des études de toxicité du teduglutide sur les fonctions de reproduction et le développement ont été menées chez le rat et le lapin à des doses de 0, 2, 10 et 50 mg/kg/jour par voie sous-cutanée. Le teduglutide n'a pas été associé à des effets sur la performance reproductive, à des effets *in utero* ou sur les paramètres du développement mesurés lors des études visant à évaluer la fertilité, le développement embryo-fœtal et le développement pré et postnatal. Les données pharmacocinétiques ont montré que l'exposition au teduglutide des fœtus de lapins et des jeunes rats allaités était très faible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

L-histidine

Mannitol

Phosphate de sodium monohydraté

Phosphate disodique heptahydraté

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

4 ans.

Médicament reconstitué

La stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement, sauf si la reconstitution a été effectuée en conditions d'asepsie.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre

Flacon (verre) de 3 ml muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) contenant 5 mg de teduglutide.

Solvant

Seringue préremplie (verre) avec pistons (bromobutyle) contenant 0,5 ml de solvant.

Boîtes de 1 flacon de poudre avec 1 seringue préremplie ou de 28 flacons de poudre avec 28 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La détermination du nombre de flacons nécessaires pour l'administration d'une dose doit être fondée sur le poids du patient et la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour. Le médecin doit, à chaque visite, peser le patient, déterminer la dose quotidienne à administrer jusqu'à la prochaine visite et informer le patient en conséquence.

Les tableaux présentant les volumes à injecter basés sur la dose recommandée en fonction du poids corporel chez les adultes et les enfants et adolescents figurent à la rubrique 4.2.

La seringue préremplie doit être assemblée avec une aiguille pour reconstitution.

La poudre dans le flacon doit ensuite être dissoute en ajoutant la totalité du solvant contenu dans la seringue préremplie.

Le flacon ne doit pas être agité, mais peut être roulé entre les paumes et délicatement retourné tête en bas une seule fois. Quand une solution limpide et incolore s'est formée dans le flacon, la solution doit être aspirée dans une seringue de 1 ml pour injection (ou dans une seringue de 0,5 ml ou d'un volume inférieur pour l'usage pédiatrique) munie de graduations de 0,02 ml ou inférieures (non incluse dans la boîte).

Si deux flacons sont nécessaires, la procédure doit être répétée pour le second flacon, et la solution injectable supplémentaire doit être aspirée dans la seringue pour injection contenant la solution provenant du premier flacon. Tout volume excédant la dose prescrite en ml doit être expulsé et éliminé.

La solution doit être injectée par voie sous-cutanée dans une zone nettoyée de l'abdomen ou, si cela n'est pas possible, d'une cuisse (voir rubrique 4.2 Mode d'administration) au moyen d'une aiguille fine pour injection sous-cutanée.

Des instructions détaillées sur la préparation et l'injection de Revestive sont fournies dans la notice.

La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou contient des particules.

À usage unique uniquement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Toutes les aiguilles et les seringues doivent être jetées dans un collecteur d'aiguilles.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlande
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 août 2012

Date du dernier renouvellement : 23 juin 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.