

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

Pr **REVESTIVE^{MD}**
téduglutide pour injection

Poudre pour solution injectable,
5 mg/flacon, injection par voie sous-cutanée

Produits pour les voies digestives et le métabolisme
Code ATC : A16AX08

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest
Bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date d'approbation initiale :
4 septembre 2015

Date de révision :
30 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 241622

REVESTIVE^{MD} est une marque de commerce déposée de Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc., une société Takeda.

Takeda^{MD} et le logo de Takeda sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N/A

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE 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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration	5
4.4 Reconstitution	6
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
8.1 Populations particulières.....	12
8.1.1 Femmes enceintes.....	12
8.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
8.1.3 Enfants (≥ 1 an à < 18 ans)	13
8.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)	13
9 EFFETS INDÉSIRABLES	13
9.1 Aperçu des effets indésirables	13
9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	14
9.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	18
9.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (Enfants)	18
9.6 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
10.2 Aperçu.....	19
10.3 Interactions médicament-médicament.....	19
10.4 Interactions médicament-aliment.....	20
10.5 Interactions médicament-plante médicinale.....	20
10.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	20
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
11.1 Mode d'action.....	20
11.2 Pharmacodynamie	20
11.3 Pharmacocinétique.....	22

12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
15	ESSAIS CLINIQUES.....	25
15.1	Plan des études et caractéristiques démographiques des participants	25
15.2	Résultats des études.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	36
	INSTRUCTIONS SUR LA PRÉPARATION ET L'INJECTION DE REVESTIVE	42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

REVESTIVE^{MD} (téduglutide pour injection) est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court (SIC) chez les adultes et les enfants âgés de 1 an ou plus devant être alimentés par voie parentérale.

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un professionnel de la santé qui possède de l'expérience dans le traitement du SIC.

L'effet du traitement doit être évalué de façon continue. Dans son évaluation clinique, le médecin doit tenir compte des objectifs du traitement chez le patient et des préférences de ce dernier. En l'absence d'amélioration générale après 12 mois, la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez l'adulte.

Le traitement ne doit être instauré qu'une fois l'état du patient stabilisé, après une période d'adaptation intestinale assurée par l'administration intraveineuse de liquides et un soutien nutritionnel optimaux. Aux fins de la surveillance de l'innocuité, il faut effectuer une série d'épreuves de laboratoire avant d'amorcer le traitement par REVESTIVE (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

1.1 Enfants

Enfants (≥ 1 an à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de REVESTIVE dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Si aucune amélioration générale n'est notée au bout de 6 mois, il faut déterminer si le traitement vaut la peine d'être poursuivi.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre qu'il n'y a pas de différence cliniquement significative entre les patients ayant moins de 65 ans et les patients plus âgés aux chapitres de l'innocuité ou de l'efficacité. L'expérience acquise auprès des sujets âgés de 75 ans et plus est limitée.

2 CONTRE-INDICATIONS

REVESTIVE est contre-indiqué chez les patients qui :

- présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**;
- sont atteints d'un cancer évolutif de l'appareil digestif (voies digestives, système hépatobiliaire, pancréas);

- ont souffert au cours des 5 dernières années d'un cancer touchant l'appareil digestif ou le système hépatobiliaire, y compris le pancréas.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données probantes recueillies au cours d'études cliniques de même que l'expérience acquise après la commercialisation laissent présumer qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Patients atteints d'insuffisance rénale

La dose doit être réduite de 50 % chez les adultes atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min), ou d'insuffisance rénale terminale. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'insuffisance rénale légère.

Aucun enfant atteint d'insuffisance rénale n'a participé aux essais cliniques. Les modèles d'analyse pharmacocinétique de population portent à croire que la réponse des enfants atteints d'insuffisance rénale correspondrait à celle des adultes dans la même situation.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, d'après une étude réalisée chez des sujets au stade B de la classification de Child-Pugh. REVESTIVE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Nous ne disposons d'aucune donnée à ce chapitre chez les enfants et les adolescents aux prises avec une insuffisance hépatique évolutive, grave ou instable.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de REVESTIVE chez l'adulte et chez l'enfant (âgé de 1 an ou plus) est de 0,05 mg par kilogramme de poids corporel, administrée une fois par jour par injection sous-cutanée. Il est recommandé de faire la rotation des injections à différents endroits du corps, incluant les cuisses, le haut des bras et l'abdomen. REVESTIVE ne doit pas être administré par voie intraveineuse ni par voie intramusculaire.

REVESTIVE ne doit pas être administré à des enfants pesant moins de 10 kg.

4.3 Administration

Chaque flacon à usage unique de REVESTIVE contient 5 mg de téduglutide sous forme de poudre blanche lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée. Au moment de l'administration, la poudre lyophilisée doit être reconstituée avec 0,5 mL d'eau stérile pour injection, fournie dans une seringue préremplie. Après la reconstitution, on obtient une solution stérile à 10 mg/mL (voir **Reconstitution** ci-dessous).

La solution préparée doit être injectée par voie sous-cutanée dans une région nettoyée de l'abdomen, du haut du bras ou de la cuisse, au moyen d'une aiguille fine pour injection sous-cutanée.

Des instructions détaillées sur la préparation et l'injection de REVESTIVE sont fournies dans les Renseignements pour le patient sur le médicament.

Le nombre de flacons requis pour l'administration d'une dose doit être déterminé en fonction du poids de chaque patient et de la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour. Le médecin doit peser le patient à chaque visite et déterminer la dose quotidienne devant lui être administrée jusqu'à la visite suivante, et en informer le patient. Le volume de solution à injecter en fonction du poids corporel du patient est indiqué dans le Tableau 1.

Poids corporel (kg)	Volume de solution à injecter (mL)
10-11	0,05
12-13	0,06
14-17	0,08
18-21	0,10
22-25	0,12
26-29	0,14
30-33	0,16
34-37	0,18
38-41	0,20
42-45	0,22
46-49	0,24
50-53	0,26
54-57	0,28
58-61	0,30
62-65	0,32
66-69	0,34
70-73	0,36
74-77	0,38
78-81	0,40
82-85	0,42
86-89	0,44
90-93	0,46

4.4 Reconstitution

Le contenu de chaque flacon de REVESTIVE doit être reconstitué avec 0,5 mL d'eau stérile pour injection sans agent de conservation, injectée lentement à partir de la seringue préremplie dans laquelle elle est présentée. Laisser le flacon contenant REVESTIVE et l'eau reposer environ 30 secondes, puis le faire rouler doucement entre les paumes des mains durant environ 15 secondes. Ne pas agiter le flacon. Laisser reposer le mélange pendant environ 2 minutes. Inspecter le flacon pour voir s'il reste de la poudre non dissoute.

S'il reste de la poudre non dissoute, faire de nouveau rouler doucement le flacon entre les mains jusqu'à la dissolution complète de la poudre. Ne pas agiter le flacon. La solution doit être transparente et incolore ou légèrement teintée de couleur paille et elle ne doit pas contenir de particules visibles. Ne pas utiliser le produit s'il reste de la poudre non dissoute ou si la solution présente une coloration anormale.

Une fois le médicament entièrement dissous, remplacer la seringue vide par une seringue pour injection. Prélever la dose prescrite de solution dans la seringue pour injection (graduée tous les 0,02 mL ou moins jusqu'à 1 mL).

Si deux flacons sont utilisés, on répétera la procédure pour le deuxième flacon, et la solution sera prélevée de celui-ci à l'aide de la seringue pour injection contenant la solution prélevée du premier flacon. Si le volume excède celui de la dose prescrite en mL, la solution excédentaire doit être expulsée de la seringue et jetée.

Tableau 2 : Reconstitution

Contenu du flacon	Volume de solvant à ajouter	Volume extractible approximatif	Concentration nominale par mL
5 mg	0,5 mL d'eau stérile pour injection	0,38 mL	10 mg/mL (jusqu'à 3,8 mg de téduglutide extractible)

Les flacons de REVESTIVE et les seringues préremplies d'eau stérile pour injection ne contiennent aucun agent de conservation et sont conçus pour un usage unique. Après la reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement. Toutefois, on a établi que la stabilité microbiologique, chimique et physique du produit est maintenue jusqu'à 3 heures lorsqu'il est conservé à une température inférieure à 25 °C. Tout déchet ou produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En l'absence d'études de compatibilité, REVESTIVE ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose dès qu'il constate l'oubli ce jour-là. Il ne faut pas prendre deux doses le même jour.

5 SURDOSAGE

La dose maximale de REVESTIVE ayant été étudiée chez l'adulte dans le cadre du programme de développement clinique était de 80 mg/jour durant 8 jours. Aucun effet indésirable général inattendu n'a été observé. Aucune dose supérieure à 0,05 mg/kg n'a été évaluée chez l'enfant et l'adolescent. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite de la part d'un professionnel de la santé.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance d'inscrire le nom de marque et la dénomination commune (ingrédient actif) de même que d'autres identifiants spécifiques au

produit tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Injection par voie sous-cutanée	Poudre pour solution • 5 mg/flacon	L-histidine, mannitol, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, phosphate monobasique de sodium monohydraté

REVESTIVE est conçu pour être administré par voie sous-cutanée. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche stérile lyophilisée, sans agent de conservation, devant être reconstituée avec de l'eau stérile pour injection. L'emballage de REVESTIVE contient le matériel suivant :

REVESTIVE à 5 mg (adultes et enfants pesant ≥ 10 kg)

- 5 mg de téduglutide sous forme de poudre dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle)
- 0,5 mL d'eau pour injection comme solvant stérile dans une seringue préremplie en verre munie d'un piston (plastique)
- Emballages contenant 28 flacons de poudre et 28 seringues préremplies.

Liste du matériel nécessaire pour l'administration non compris dans l'emballage :

Adultes

- Aiguilles pour reconstitution (calibre 22G, longueur 1½ po [0,7 x 40 mm])
- Seringues pour injection de 1 mL (graduées tous les 0,02 mL ou moins)
- Aiguilles fines pour injection sous-cutanée (p. ex., calibre 26G, longueur 5/8 po [0,45 x 16 mm])
- Tampons d'alcool
- Contenant pour objets pointus et tranchants pour jeter de façon sécuritaire les seringues et les aiguilles usagées

Enfants

- Aiguilles pour reconstitution (calibre 22G, longueur 1½ po [0,7 x 40 mm])
- Seringues pour injection de 1 mL (graduées tous les 0,02 mL ou moins)
- Aiguilles pour injection sous-cutanée (p. ex., calibre 30G, longueur 0,5 po [0,31 x 12,7 mm])
- Tampons d'alcool
- Contenant pour objets pointus et tranchants pour jeter de façon sécuritaire les seringues et les aiguilles usagées

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Médicaments concomitants : Compte tenu de l'effet pharmacodynamique de REVESTIVE, les patients qui reçoivent en concomitance des médicaments par la voie orale qui nécessitent un titrage ou avec un indice thérapeutique étroit doivent être surveillés de près en raison du risque d'absorption accrue. La dose de ces médicaments pourrait devoir être ajustée pendant que le

patient reçoit REVESTIVE. Des exemples de ces médicaments comprennent, entre autres, les benzodiazépines, les opioïdes, la digoxine et les antihypertenseurs.

Arrêt du traitement : L'arrêt du traitement par REVESTIVE s'accompagne parfois d'un déséquilibre hydroélectrolytique pouvant entraîner la déshydratation. Le bilan hydroélectrolytique du patient doit donc être surveillé étroitement.

Appareil cardiovasculaire

Surcharge liquidienne : Une surcharge liquidienne a été observée au cours des études cliniques, le plus souvent au cours des 4 premières semaines de traitement.

Les patients doivent être avisés de communiquer avec leur médecin s'ils présentent un gain de poids soudain, une enflure des chevilles et/ou une dyspnée.

Les parents, les aidants et les professionnels de la santé doivent rester à l'affût du moindre signe de surcharge liquidienne et d'insuffisance cardiaque congestive chez les enfants traités, surtout les plus jeunes. Il faut consulter un médecin immédiatement si des symptômes tels qu'un gain de poids soudain, un œdème périphérique ou une dyspnée, ou des signes comme une tachypnée, une tachycardie ou une hépatomégalie sont observés.

Étant donné l'augmentation de l'absorption liquidienne, laquelle pourrait accroître le risque d'insuffisance cardiaque congestive, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la surcharge liquidienne, particulièrement à l'amorce du traitement, qu'ils aient ou non des antécédents de maladies cardiovasculaires (telles que l'insuffisance cardiaque et l'hypertension). En général, il est possible de prévenir une surcharge liquidienne en évaluant et en ajustant adéquatement et en temps opportun les besoins en nutrition parentérale. Cette évaluation doit être menée plus fréquemment au cours des premiers mois de traitement et sera suivie d'une surveillance étroite.

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés au cours des études cliniques. En cas d'aggravation importante de la maladie cardiovasculaire, la nécessité de poursuivre le traitement par REVESTIVE devra être réévaluée.

Accélération de la fréquence cardiaque : On a signalé des cas d'accélération de la fréquence cardiaque sous REVESTIVE lors d'une étude clinique menée auprès de volontaires sains faisant l'objet d'une surveillance par ECG en série (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque**). Comme on dispose de très peu d'expérience clinique avec REVESTIVE en présence d'affections cardiaques pouvant être aggravées par une accélération de la fréquence cardiaque (p. ex., cardiopathie ischémique et tachyarythmie), le produit doit être utilisé avec prudence en pareil cas (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Médicaments qui accélèrent la fréquence cardiaque**).

Équilibre hydroélectrolytique

Pour éviter la surcharge liquidienne ou la déshydratation, il faut ajuster soigneusement la nutrition parentérale chez les patients sous REVESTIVE (voir **Appareil cardiovasculaire, Surcharge liquidienne et Équilibre hydroélectrolytique, Déshydratation**). L'équilibre électrolytique et le bilan liquidien doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement, surtout durant la période initiale de réponse thérapeutique et à l'arrêt du traitement par le

téduglutide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Déshydratation : Les patients atteints du SIC sont sujets à une déshydratation pouvant mener à l'insuffisance rénale aiguë. Un déséquilibre hydroélectrolytique menant à la déshydratation et à l'insuffisance rénale aiguë a été observé à une fréquence similaire chez des patients atteints de SIC qui recevaient ou non du téduglutide. En général, on peut prévenir la déshydratation grâce à une évaluation rigoureuse de l'équilibre hydroélectrolytique et, au besoin, à l'ajustement subséquent des doses de liquides et d'électrolytes administrés par voie parentérale. L'évaluation doit être effectuée plus souvent au cours des premiers mois suivant la réponse au traitement, à l'arrêt du traitement ainsi qu'en période de déshydratation ou de stress métabolique aigu, notamment en présence d'une infection ou d'une occlusion intestinale et au décours d'une intervention chirurgicale.

Appareil digestif

Néoplasie gastro-intestinale, y compris du système hépatobiliaire : L'activité pharmacologique du produit et les observations effectuées chez des animaux, y compris des animaux n'ayant pas atteint l'âge adulte, indiquent que REVESTIVE peut provoquer des changements hyperplasiques dans l'intestin grêle et les voies hépatobiliaires. Les études de carcinogénicité ont mis au jour des cas de néoplasmes dans l'intestin grêle et les voies hépatobiliaires de souris et de rats. Ces observations n'ont pas été confirmées lors d'études cliniques menées chez des enfants, des adolescents et des adultes.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique visant le dépistage de néoplasies dans l'intestin grêle et le système hépatobiliaire. Si une néoplasie bénigne est découverte, elle doit être excisée. Il faut mettre fin au traitement par REVESTIVE chez les patients qui sont atteints d'un cancer évolutif de l'appareil digestif (voies digestives, système hépatobiliaire, pancréas). Chez ceux qui sont atteints d'un cancer évolutif ne touchant pas l'appareil digestif ou qui présentent un risque accru de cancer, la décision clinique de poursuivre le traitement par REVESTIVE doit être prise en fonction des bienfaits et des risques associés à celui-ci.

Polypes colorectaux :

Adultes : Des polypes colorectaux ont été découverts durant les études cliniques. Une colonoscopie du côlon entier avec exérèse des polypes doit être effectuée au cours des 6 mois qui précèdent l'initiation du traitement par REVESTIVE. Il est recommandé de faire subir au patient une colonoscopie de suivi (ou un autre examen d'imagerie) après 1 à 2 ans de traitement par REVESTIVE. Par la suite, les colonoscopies devront être faites tous les 5 ans ou plus souvent, au besoin, chez les personnes présentant un risque élevé. Lorsqu'un polype est découvert, il est recommandé d'observer les lignes directrices actuelles sur le suivi des polypes. Il faut mettre fin au traitement par REVESTIVE chez les patients qui reçoivent un diagnostic de cancer colorectal.

Enfants : Il faut systématiquement effectuer une recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) avant l'instauration d'un traitement par REVESTIVE chez l'enfant ou chez l'adolescent. De plus, une colonoscopie/sigmoïdoscopie s'impose s'il y a présence inexplicquée de sang dans les selles. Par la suite, il faudra répéter la RSOS tous les ans chez les enfants et les adolescents qui suivent un traitement par REVESTIVE.

Il est recommandé de faire passer une colonoscopie/sigmoïdoscopie à tous les enfants et à tous les adolescents qui suivent un traitement continu par REVESTIVE au bout de 1 an de traitement, puis tous les 5 ans, ainsi qu'en cas d'hémorragie gastro-intestinale de novo ou

inexpliquée. Si un polype est découvert, il est recommandé de respecter les lignes directrices actuelles sur le suivi de ce type d'anomalie. Advenant qu'un cancer colorectal soit diagnostiqué, il faut mettre fin au traitement par REVESTIVE.

Occlusion intestinale : Des cas d'occlusion intestinale ont été signalés lors des études cliniques. Chez les patients qui présentent une occlusion intestinale ou une obstruction de la stomie, le traitement par REVESTIVE doit être interrompu temporairement, le temps que les patients reçoivent les soins cliniques appropriés. Le traitement par REVESTIVE peut être rétabli une fois l'occlusion résolue, selon l'état clinique.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Atteintes de la vésicule et des voies biliaires : Des cas de cholécystite, de cholangite et de cholélithiase, ainsi que des taux élevés de bilirubine et de phosphatases alcalines ont été signalés durant les études cliniques.

Afin de dépister l'apparition ou l'aggravation d'une atteinte de la vésicule et des voies biliaires, les patients doivent subir des analyses de laboratoire visant à déterminer les taux de bilirubine et de phosphatases alcalines avant le début du traitement par REVESTIVE et au cours de celui-ci. Si ces analyses révèlent des écarts cliniquement significatifs, il est recommandé de soumettre le patient à d'autres évaluations, y compris à un examen d'imagerie de la vésicule et/ou des voies biliaires, et de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement par REVESTIVE.

Atteintes du pancréas : Des effets indésirables touchant le pancréas tels qu'une pancréatite aiguë ou chronique, une sténose du canal pancréatique, une infection du pancréas et une élévation des taux sanguins d'amylase et de lipase ont été signalés au cours des études cliniques.

Afin de dépister l'apparition ou l'aggravation d'une atteinte du pancréas, les patients doivent subir des analyses de laboratoire visant à déterminer les taux de lipase et d'amylase avant le début du traitement par REVESTIVE et au cours de celui-ci. Si ces analyses révèlent des écarts cliniquement significatifs, il est recommandé de soumettre le patient à d'autres évaluations, y compris à un examen d'imagerie du pancréas, et de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement par REVESTIVE.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Aux fins de surveillance de l'innocuité, il faut procéder aux examens et évaluations ci-dessous dans les 6 mois précédant l'instauration du traitement par REVESTIVE :

- **Adultes** : Effectuer une colonoscopie du côlon entier avec exérèse des polypes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polypes colorectaux**).
- **Enfants** : Effectuer une recherche de sang occulte dans les selles; en cas de présence inexpliquée de sang dans les selles, une colonoscopie/sigmoïdoscopie est requise (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Polypes colorectaux**).
- Obtenir des valeurs de laboratoire initiales (bilirubine, phosphatases alcalines, lipase et amylase).

Une colonoscopie/sigmoïdoscopie est recommandée chez tous les enfants et adolescents après 1 an de traitement puis tous les 5 ans pendant un traitement continu par REVESTIVE, ainsi qu'en cas d'hémorragie gastro-intestinale de novo ou inexpliquée.

L'équilibre électrolytique et le bilan liquidien doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement, surtout durant la période initiale de réponse thérapeutique et à l'arrêt du traitement par le téduglutide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydroélectrolytique**).

Des analyses de laboratoire (bilirubine, phosphatases alcalines, lipase et amylase) sont recommandées tous les 6 mois au cours du traitement par REVESTIVE. Si des variations cliniquement importantes sont observées, une évaluation plus poussée est recommandée, selon la situation clinique (c.-à-d. examen d'imagerie des voies biliaires, du foie ou du pancréas).

Fonction rénale

Insuffisance rénale : La dose doit être réduite de 50 % chez les adultes atteints d'insuffisance rénale modérée, grave ou terminale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Patients atteints d'insuffisance rénale; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Insuffisance rénale**).

Aucun enfant ou adolescent atteint d'insuffisance rénale n'a participé aux essais cliniques. Les modèles d'analyse pharmacocinétique de population portent à croire que la réponse des enfants et des adolescents atteints d'insuffisance rénale correspondrait à celle des adultes dans la même situation.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'emploi de REVESTIVE chez la femme enceinte.

Au cours d'études chez l'animal, on n'a pas observé d'effets sur le développement embryofœtal chez des rates gravides ayant reçu du téduglutide par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (soit environ 1000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, qui est de 0,05 mg/kg), ni chez des lapines gravides ayant reçu du téduglutide par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (soit environ 1000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, qui est de 0,05 mg/kg). Lors d'une étude sur le développement prénatal et post-natal chez le rat, on n'a relevé aucun signe d'effet indésirable sur le développement prénatal et post-natal chez les animaux ayant reçu par voie sous-cutanée des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (soit environ 1000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, qui est de 0,05 mg/kg).

Comme on ne peut pas toujours prédire la réponse de l'être humain à partir des études de reproduction menées chez l'animal, on ne doit administrer REVESTIVE durant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

8.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le téduglutide passe dans le lait maternel humain.

Le téduglutide est excrété dans le lait des rates, et la plus haute concentration de téduglutide mesurée dans le lait a été de 2,9 % de la concentration plasmatique après l'administration d'une injection sous-cutanée unique de 25 mg/kg (soit 500 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, qui est de 0,05 mg/kg).

Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson exposé à REVESTIVE, et compte tenu du potentiel tumorigène du téduglutide chez la souris et le rat, on doit décider d'interrompre l'allaitement ou l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

8.1.3 Enfants (≥ 1 an à < 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de REVESTIVE n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 1 an.

En revanche, l'efficacité et l'innocuité de REVESTIVE dans le traitement du SIC ont été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 17 ans. L'utilisation de REVESTIVE au sein de cette population est étayée par les données d'études adéquates et bien contrôlées menées chez l'adulte, ainsi que par les données d'innocuité et les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques tirées de 2 études d'une durée maximale de 24 semaines menées chez l'enfant et l'adolescent. Lors de ces 2 études, 87 sujets ont reçu REVESTIVE après répartition en trois groupes d'âge : 5 nourrissons (âgés de 1 an à moins de 2 ans), 75 enfants (âgés de 2 ans à moins de 12 ans) et 7 adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans). Les résultats de la modélisation pharmacocinétique plaident en faveur de l'utilisation de la dose quotidienne recommandée, soit 0,05 mg/kg.

Lors de ces 2 études et des études de prolongation en mode ouvert correspondantes, 89 enfants et adolescents ont reçu REVESTIVE de manière prospective pendant une période de traitement maximale de 69 semaines. La durée totale de l'exposition à cet agent était de ≤ 12 semaines chez 10 patients (11,2 %), de 12 à ≤ 24 semaines chez 18 patients (20,2 %), de 24 à ≤ 48 semaines chez 37 patients (41,6 %) et de 48 à ≤ 96 semaines chez 24 patients (27,0 %). Les effets indésirables observés au sein de la population pédiatrique qui a reçu REVESTIVE lors de ces études sont semblables à ceux observés au sein de la population adulte (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques [Enfants]**).

8.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Quarante-trois (43) des 595 sujets ayant été traités par REVESTIVE dans le cadre des études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus, et 6 sujets avaient 75 ans ou plus. On n'a pas relevé de différence cliniquement significative entre les sujets ayant moins de 65 ans et les sujets plus âgés.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Dans l'ensemble des études cliniques menées chez l'adulte, 595 sujets ont été exposés à au moins une dose de REVESTIVE (exposition de 249 années-patients; la durée moyenne de l'exposition était de 22 semaines). Parmi ces 595 sujets, 173 ont été traités dans le cadre d'études de phase III sur le SIC (134/173 [77 %] à la dose de 0,05 mg/kg/jour et 39/173 [23 %] à la dose de 0,10 mg/kg/jour).

Les effets indésirables qui ont été le plus souvent signalés (fréquence $\geq 10\%$) chez les adultes ayant reçu REVESTIVE dans l'ensemble des études cliniques ($n = 595$) ont été : douleur abdominale (31,3 %), réactions au point d'injection (21,8 %), nausées (18,8 %), céphalées (16,3 %), distension abdominale (14,8 %) et infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %).

Au cours des études pédiatriques principales, 87 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ont été exposés au téduglutide, 8, 38 et 41 d'entre eux ayant reçu respectivement des doses de 0,0125 mg/kg/jour, de 0,025 mg/kg/jour et de 0,05 mg/kg/jour. Pendant ces études, des effets indésirables sont apparus pendant le traitement chez 98,9 % des patients ayant reçu du téduglutide. Ils ont été jugés graves chez 29,9 % d'entre eux et sérieux chez 62,1 % des patients; 31,0 % ont éprouvé des effets indésirables d'origine médicamenteuse.

9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Les effets indésirables survenus chez les patients atteints du SIC ayant participé à deux études cliniques de 24 semaines, contrôlées par placebo et menées à double insu après répartition aléatoire (études CL0600-020 et CL0600-004) sont résumés au [Tableau 4](#). Seuls les effets survenus à une fréquence d'au moins 5 % dans le groupe REVESTIVE, et qui ont été plus fréquents dans ce groupe que dans le groupe placebo, figurent dans ce tableau. La plupart de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée. Parmi les sujets ayant reçu REVESTIVE à la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour, 88,3 % ($n = 68/77$) ont éprouvé un effet indésirable, comparativement à 83,1 % ($n = 49/59$) des témoins sous placebo. Bon nombre de ces effets indésirables ont été signalés en association avec la maladie sous-jacente et/ou la nutrition parentérale.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des adultes atteints du SIC ayant été traités par REVESTIVE et apparus plus fréquemment que dans le groupe placebo : études CL0600-020 et CL0600-004

Effet indésirable	REVESTIVE 0,05 mg/kg/day (N = 77) n (%)	Placebo (N = 59) n (%)
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	29 (38)	16 (27)
Nausées	19 (25)	12 (20)
Distension abdominale	15 (20)	1 (2)
Vomissements	9 (12)	6 (10)
Flatulences	7 (9)	4 (7)
Troubles de l'appétit	5 (7)	2 (3)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	20 (26)	8 (14)
Affections psychiatriques		

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des adultes atteints du SIC ayant été traités par REVESTIVE et apparus plus fréquemment que dans le groupe placebo : études CL0600-020 et CL0600-004

Effet indésirable	REVESTIVE 0,05 mg/kg/day (N = 77) n (%)	Placebo (N = 59) n (%)
Troubles du sommeil	4 (5)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	4 (5)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Hypersensibilité	6 (8)	3 (5)
Hémorragie cutanée	4 (5)	1 (2)
Affections vasculaires		
Surcharge liquidienne	9 (12)	4 (7)
Sujets ayant une stomie		
Complication gastro-intestinale liée à la stomie	13 (42) ^a	3 (14) ^a

^a Pourcentage établi en fonction de 53 sujets ayant une stomie (n = 22 pour le placebo; n = 31 pour REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour)

Aucun nouveau signal lié à l'innocuité n'a été relevé chez les patients exposés à REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour pour une durée allant jusqu'à 42 mois dans le cadre d'études de prolongation menées en mode ouvert, de longue durée.

Effets indésirables d'intérêt particulier

Médicaments concomitants pris oralement : REVESTIVE peut augmenter l'absorption des médicaments pris oralement en concomitance, notamment s'il s'agit de benzodiazépines et d'agents psychotropes. Un sujet ayant pris part aux études contrôlées par placebo menées chez l'adulte qui faisait partie du groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour (et qui prenait du prazépam) a vu son état mental se détériorer de façon importante et évoluer vers le coma durant sa première semaine de traitement par REVESTIVE. La patiente a été admise aux soins intensifs, où l'on a mesuré une concentration de benzodiazépine s'élevant au-delà de 300 µg/L. On a mis fin aux traitements par REVESTIVE et par le prazépam, et la patiente est sortie du coma 5 jours plus tard.

Aucun effet indésirable associé à une absorption accrue des médicaments pris oralement n'a été observé au cours des études cliniques menées chez l'enfant et l'adolescent (durée maximale de l'exposition à REVESTIVE : 69 semaines).

Surcharge liquidienne : Durant les études contrôlées par placebo menées chez l'adulte, une surcharge liquidienne a été signalée chez 4 des 59 sujets du groupe placebo (6,8 %) et 9 des 77 sujets du groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour (11,7 %). Deux des 9 cas observés dans le groupe REVESTIVE étaient une insuffisance cardiaque congestive (ICC, 2,6 %); l'un d'eux a été rapporté comme étant un effet indésirable grave, et l'autre comme étant non grave. L'ICC grave est survenue à 6 mois et il est possible qu'elle ait été associée à une hypothyroïdie et/ou à un dysfonctionnement cardiaque n'ayant pas été diagnostiqués auparavant.

Durant les études cliniques menées chez l'enfant et l'adolescent (durée maximale de l'exposition à REVESTIVE : 69 semaines), 1 cas d'œdème périphérique non grave lié au traitement est survenu chez 1 sujet du groupe REVESTIVE à 0,025 mg/kg/jour.

Atteintes de la vésicule et des voies biliaires et du pancréas : En ce qui a trait aux atteintes de la vésicule et des voies biliaires dans les études contrôlées par placebo menées chez l'adulte, on a diagnostiqué une cholécystite chez 3 sujets, qui avaient tous des antécédents de maladie de la vésicule biliaire et faisaient partie du groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour. Aucun cas n'a été signalé dans le groupe placebo. Dans 1 de ces 3 cas, il y a eu perforation de la vésicule biliaire et le sujet a subi une cholécystectomie le jour suivant. Dans les 2 autres cas, une cholécystectomie non urgente a été réalisée plus tard. Au cours des études de prolongation menées chez l'adulte, 4 sujets ont connu un épisode de cholécystite aiguë, 4 sujets ont présenté une cholélithiase d'apparition nouvelle et 1 sujet a présenté une cholestase secondaire à l'obstruction d'une endoprothèse biliaire. En ce qui a trait aux atteintes du pancréas dans les études contrôlées par placebo menées chez l'adulte, 1 sujet (faisant partie du groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour) a reçu un diagnostic de pseudokyste du pancréas après 4 mois de traitement par REVESTIVE. Au cours des études de prolongation menées chez l'adulte, une pancréatite chronique a été diagnostiquée chez 1 sujet et une pancréatite aiguë a été diagnostiquée chez 1 autre sujet.

Lors des études menées chez l'enfant et l'adolescent, les cliniciens-chercheurs ont recensé 4 anomalies biliaires chez 2 patients traités par le téduglutide, dont une forme grave de cholestase chez un patient qu'ils savaient atteint d'une hépatopathie. En présence de symptômes liés à la vésicule biliaire ou au canal biliaire, il faut déterminer si la poursuite du traitement par REVESTIVE en vaut la peine.

Immunogénicité : D'après les données groupées de deux études menées auprès d'adultes atteints du SIC (étude contrôlée par placebo avec répartition aléatoire d'une durée de 6 mois, suivie d'une étude ouverte de 24 mois), la formation d'anticorps dirigés contre le téduglutide était de 3 % (2/60) à 3 mois, de 18 % (13/74) à 6 mois, de 25 % (18/71) à 12 mois, de 31 % (10/32) à 24 mois et de 48 % (14/29) à 30 mois chez les sujets ayant reçu le téduglutide à 0,05 mg/kg une fois par jour par injection sous-cutanée. Les anticorps anti-téduglutide ont entraîné une réaction croisée avec le GLP-2 (*glucagon-like peptide-2*) natif chez 5 des 6 sujets (83 %) qui présentaient des anticorps anti-téduglutide. Ces derniers ne semblent pas avoir d'effet sur l'efficacité et l'innocuité pour une période allant jusqu'à 2,5 ans, mais leur effet à long terme est inconnu.

Au cours de ces deux études, on a soumis au total 36 sujets au dépistage d'anticorps neutralisants; 9 d'entre eux ne présentaient pas d'anticorps neutralisants, et les 27 autres n'avaient pas d'anticorps neutralisants décelables. Toutefois, la présence de téduglutide en faibles concentrations dans ces échantillons d'étude pourrait avoir donné lieu à de faux résultats négatifs (c.-à-d. que les anticorps neutralisants n'ont pas été détectés même s'ils étaient présents).

La fréquence des cas de formation d'anticorps anti-téduglutide enregistrée au bout de 6 mois de traitement chez les enfants et les adolescents ayant reçu pendant 24 semaines des doses quotidiennes de 0,05 mg/kg de REVESTIVE par voie sous-cutanée se chiffrait à 19 % (5/26), ce qui se comparait à celle relevée chez les adultes (18 %). Or, 2 des 5 enfants ou adolescents chez lesquels des anticorps anti-téduglutide ont été décelés à 6 mois étaient aussi porteurs d'anticorps neutralisants. Cela dit, après un traitement de plus longue durée, soit 12 mois, la formation d'anticorps anti-téduglutide était plus répandue chez les enfants et les adolescents

(54 %; 14/26) que chez les adultes (24 %). Au 12^e mois, des anticorps neutralisants ont été détectés chez 1 seul des 14 enfants ou adolescents qui étaient porteurs d'anticorps anti-téduglutide. L'apparition d'anticorps anti-téduglutide chez ce nombre relativement faible d'enfants et d'adolescents semble n'avoir été associée à aucun effet indésirable de type « hypersensibilité ».

Réactions au point d'injection : Lors des études CL0600-020 et CL0600-004, qui comparaient REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour à un placebo, 12 % des sujets de chaque groupe traité et témoin ont subi une réaction au point d'injection. La majorité des réactions étaient d'intensité modérée, et aucune d'entre elles n'a mené à l'abandon du traitement.

Lors des études cliniques TED-C14-006 et TED-C13-003 menées chez l'enfant et l'adolescent, 20 % des sujets (17 sur 87) qui ont reçu REVESTIVE ont subi une réaction au point d'injection. Toutes ces réactions étaient légères; aucune d'entre elles n'était grave ni n'a mené à l'abandon du traitement.

Occlusion intestinale : Dans l'ensemble, lors des études cliniques menées chez l'adulte, 12 sujets ont connu un ou plusieurs épisodes d'occlusion/sténose intestinale : 6 d'entre eux prenaient part aux études contrôlées par placebo portant sur le SIC et les 6 autres participaient aux études de prolongation. Les 6 sujets participants aux études contrôlées par placebo étaient tous traités par REVESTIVE : 3/77 sujets (3,9 %) recevant REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour et 3/32 sujets (9,4 %) recevant REVESTIVE à 0,10 mg/kg/jour. Aucun cas d'occlusion intestinale n'a été relevé dans le groupe placebo. Le délai d'apparition des occlusions s'est établi entre 1 jour et 6 mois. Lors des études de prolongation menées chez l'adulte, une occlusion/sténose intestinale a été diagnostiquée chez 6 autres sujets (tous traités par REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour), le délai d'apparition dans ces cas s'établissant entre 6 jours et 19 mois. Chez 2 des 6 participants aux études contrôlées par placebo, il y a eu récurrence de l'occlusion durant les études de prolongation. Parmi les 8 sujets ayant connu un épisode d'occlusion/sténose intestinale au cours des études de prolongation, 2 cas ont nécessité une dilatation endoscopique et 1 cas s'est soldé par une intervention chirurgicale.

Lors de l'étude clinique de 24 semaines menée chez l'enfant et l'adolescent, 1 cas d'occlusion intestinale grave et 1 cas d'iléus sérieux ont été considérés comme étant liés au téduglutide. Le traitement par le téduglutide a été interrompu temporairement, et il n'y a eu aucun autre épisode du genre après la reprise de celui-ci.

Polypes intestinaux : Au cours des études cliniques menées chez l'adulte, on a décelé la présence de polypes dans les voies digestives de 14 sujets après l'initiation du traitement à l'étude. Dans les études contrôlées par placebo portant sur le SIC, 1 de 59 sujets sous placebo (1,7 %) et 1 de 109 sujets sous REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour (0,9 %) ont reçu un diagnostic de polypes intestinaux (de type inflammatoire dans la stomie et de type hyperplasique dans le sigmoïde après 3 mois et 5 mois, respectivement). Dans les 12 autres cas, les polypes ont été dépistés lors des études de prolongation – 2 cas d'adénome colorectal vilieux (apparition à 6 et 7 mois dans les groupes REVESTIVE à 0,10 et à 0,05 mg/kg/jour, respectivement), 2 cas de polype hyperplasique (apparition à 6 mois dans le groupe REVESTIVE à 0,10 mg/kg/jour et à 24 mois dans le groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour), 4 cas d'adénome colorectal tubulaire (apparition entre 24 et 36 mois dans le groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour), 1 cas d'adénome dentelé (apparition à 24 mois dans le groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour), 1 cas de polype colorectal non biopsié (apparition à 24 mois dans le groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour), 1 cas de polype inflammatoire dans le rectum (apparition à 10 mois dans le

groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour) et 1 cas de petit polype dans le duodénum (apparition à 3 mois dans le groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour).

Au cours des études cliniques menées chez l'enfant et l'adolescent (durée maximale de l'exposition à REVESTIVE : 69 semaines), il n'y a eu aucun cas confirmé de polype.

Affection maligne : Une affection maligne a été diagnostiquée chez trois sujets au cours des études cliniques menées chez l'adulte. Dans les trois cas, il s'agissait d'hommes ayant reçu REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude CL0600-021. Un sujet avait été traité par radiothérapie abdominale pour la maladie de Hodgkin 20 ans avant de recevoir REVESTIVE et avait présenté des lésions hépatiques existantes à l'examen de tomодensitométrie; il a reçu un diagnostic d'adénocarcinome métastatique d'origine non confirmée après avoir été exposé à REVESTIVE durant 11 mois. Deux sujets ayant des antécédents de tabagisme prolongé ont reçu un diagnostic de cancer du poumon (épidermoïde et non à petites cellules) après avoir été exposés à REVESTIVE durant 12 mois et 3 mois, respectivement.

Lors des études cliniques menées chez l'enfant et l'adolescent (durée maximale de l'exposition à REVESTIVE : 69 semaines), il n'y a eu aucun cas de cancer.

9.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

On n'a pas noté de changements d'importance clinique des résultats hématologiques par rapport aux valeurs initiales, ni observé de variations significatives sur le plan clinique.

Il est courant d'observer des résultats biochimiques anormaux chez les personnes atteintes du SIC, et, de fait, une proportion significative de participants aux études contrôlées par placebo portant sur le SIC présentaient au départ de tels résultats anormaux. La valeur nettement anormale qui a été observée le plus souvent après le début de l'étude chez les adultes traités par REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour, en comparaison du placebo, était pour la protéine C-réactive (≥ 21 mg/L chez 25 % vs 8,6 %). De plus grands écarts par rapport aux valeurs initiales de la protéine C-réactive ont été relevés chez les sujets traités par REVESTIVE ($1,74$ g/m³) par comparaison aux adultes sous placebo ($-1,15$ g/m³) à la 24^e semaine. En ce qui a trait aux autres constantes biologiques, la variation par rapport au début de l'étude était semblable ou plus grande chez les adultes recevant le placebo.

Lors des études cliniques menées chez l'enfant et l'adolescent, aucune variation d'importance clinique des résultats des analyses de laboratoire associée au traitement par le téduglutide n'a été observée.

9.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (Enfants)

Lors des 2 études cliniques qui ont été menées à terme auprès de populations pédiatriques et des études de prolongation ouvertes correspondantes, 89 enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans) ont reçu un traitement par REVESTIVE de manière prospective pendant un maximum de 69 semaines. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de REVESTIVE (nature et fréquence des effets indésirables observés, immunogénicité) établi chez les enfants et les adolescents était comparable à celui établi chez l'adulte.

Les effets indésirables les plus répandus chez les enfants et les adolescents traités au moyen de doses de 0,05 mg/kg de REVESTIVE ont été les suivants : pyrexie (43,9 %), toux (34,1 %), douleur abdominale (24,4 %), infection liée à un dispositif (19,5 %), céphalées (17,1 %), nausées (12,2 %), fatigue (12,2 %) et rhinite (12,2 %).

On ne dispose pas de données sur l'emploi de REVESTIVE chez les enfants âgés de moins de 1 an.

9.6 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'emploi de REVESTIVE après son homologation. Comme ces effets ont été déclarés spontanément dans une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections cardiaques : arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque

Affections gastro-intestinales : pancréatite aiguë

Affections du système nerveux : hémorragie cérébrale

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.2 Aperçu

Aucune étude de pharmacocinétique clinique n'a été menée pour évaluer les interactions possibles entre REVESTIVE et les autres médicaments. Une étude in vitro a indiqué que le téduglutide n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Compte tenu de l'effet pharmacodynamique du téduglutide, il pourrait y avoir une absorption accrue des médicaments oraux pris en concomitance, notamment les benzodiazépines, les opioïdes, la digoxine et les antihypertenseurs, ce dont il faut tenir compte si ces médicaments nécessitent un ajustement posologique ou s'ils ont un indice thérapeutique étroit.

En ce qui a trait aux benzodiazépines, une patiente ayant pris part à l'étude CL0600-004 qui faisait partie du groupe REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour et qui prenait du prazépam a vu son état mental se détériorer de façon importante et évoluer vers le coma durant sa première semaine de traitement par REVESTIVE. La patiente a été admise aux soins intensifs, où l'on a mesuré une concentration de benzodiazépine s'élevant au-delà de 300 µg/L. On a mis fin aux traitements par REVESTIVE et par le prazépam, et la patiente est sortie du coma 5 jours plus tard.

10.3 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Médicaments qui accélèrent la fréquence cardiaque

REVESTIVE a provoqué des cas d'accélération de la fréquence cardiaque lors d'une étude clinique menée auprès de volontaires sains (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Accélération de la fréquence cardiaque; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque**). Aucune étude n'a évalué en quoi l'administration de REVESTIVE avec d'autres médicaments qui

causent une telle accélération (p. ex., les sympathomimétiques) affecterait la fréquence cardiaque. Ainsi, l'utilisation concomitante de ces agents commande la prudence.

10.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

10.5 Interactions médicament-plante médicinale

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

10.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

Le téduglutide est un analogue du GLP-2 (*glucagon-like peptide-2*) naturellement présent chez l'être humain, un peptide sécrété par les cellules L de l'intestin distal. Le téduglutide se compose de 33 acides aminés dont un seul diffère du peptide original GLP-2 : la substitution de l'alanine par la glycine en position 2 de l'extrémité N-terminale. Cette unique substitution par rapport au GLP-2 naturel confère une résistance *in vivo* à la dégradation par l'enzyme dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV), ce qui entraîne une prolongation de la demi-vie de l'analogue peptidique. Le téduglutide se lie aux récepteurs du GLP-2 situés dans les sous-populations intestinales de cellules entéroendocrines, de myofibroblastes sous-épithéliaux et de neurones entériques du plexus myentérique et du plexus sous-muqueux de l'intestin. L'activation de ces récepteurs déclenche la libération locale de multiples médiateurs, y compris le facteur de croissance analogue à l'insuline IGF-1, le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), le monoxyde d'azote et le facteur de croissance des kératinocytes (KGF). Le GLP-2 est principalement responsable de la préservation et de la croissance de la surface muqueuse gastro-intestinale, rôle qu'il exerce au moyen de la régulation de la prolifération et de l'apoptose de l'épithélium intestinal. De plus, le GLP-2 favorise l'absorption d'énergie par l'intermédiaire de divers mécanismes, notamment l'augmentation de la capacité d'absorption des glucides, des acides aminés et des lipides, la stimulation de l'activité et de l'expression des enzymes digestives de la bordure en brosse et l'augmentation du transport des nutriments à travers la muqueuse. Le GLP-2 exogène stimule le débit sanguin intestinal et portal, diminue la motilité gastro-intestinale et inhibe la sécrétion d'acide gastrique. Il a été démontré que le téduglutide préservait l'intégrité de la muqueuse en favorisant la réparation et la croissance normale de l'intestin via l'augmentation de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes.

11.2 Pharmacodynamie

La capacité de REVESTIVE à améliorer l'absorption intestinale des liquides et des nutriments a été évaluée chez 17 sujets adultes atteints du syndrome de l'intestin court, traités au moyen de doses quotidiennes de 0,03, 0,10 ou 0,15 mg/kg (n = 2-3 sujets par groupe de dose) dans le cadre d'une étude multicentrique de détermination de la dose menée en mode ouvert, d'une durée de 21 jours. À toutes les doses étudiées administrées par voie sous-cutanée (abdomen), sauf celle de 0,03 mg/kg/jour, la diminution du débit de la stomie ou du liquide fécal et de l'excrétion de macronutriments a eu pour résultat d'augmenter d'environ 750-1000 mL/jour

l'absorption du liquide gastro-intestinal (poids humide), ainsi que d'accroître la hauteur des villosités et la profondeur des cryptes de la muqueuse intestinale.

D'après les études de pharmacologie préclinique, le téduglutide agit spécifiquement sur les voies digestives. La surface d'absorption de la muqueuse intestinale a été augmentée, comme l'ont indiqué les évaluations du poids intestinal, de l'architecture de la muqueuse et du contenu en ADN et en protéine. La capacité fonctionnelle d'absorption a été améliorée chez les animaux normaux et rétablie chez ceux ayant subi une résection de l'intestin grêle ou présentant une atrophie intestinale induite par la nutrition parentérale totale (NPT).

On s'est servi de l'effet intestintrophique pour élaborer un profil pharmacologique complet du téduglutide, incluant une évaluation du rapport dose-effet, du schéma thérapeutique optimal, de l'effet maximal et de la réversibilité. L'effet intestintrophique suit une courbe dose-effet sigmoïde, la DE_{50} s'établissant à 0,98 µg/jour (soit l'équivalent de 0,05 mg/kg/jour) chez la souris. Dépendamment de la dose et de la durée du traitement, l'effet intestintrophique atteint un plateau et est inversé si l'on cesse d'administrer le médicament.

Électrophysiologie cardiaque

On a évalué, lors d'une étude contrôlée par placebo et témoin actif à double insu et à répartition aléatoire, menée en mode croisé et comportant 4 volets, les effets électrocardiographiques de doses uniques de REVESTIVE (5 et 20 mg) administrées par voie sous-cutanée à des volontaires sains (N = 70).

REVESTIVE a été associé à des augmentations de la fréquence cardiaque. De 1 à 16 heures, inclusivement, après l'administration d'une dose unique de 5 mg, on a observé des différences moyennes à la hausse, statistiquement significatives, dans le groupe REVESTIVE par rapport au placebo; la différence moyenne maximale (observée après 1 h) a été de 9,3 bpm (IC à 90 % : 8,0 – 10,6). À la dose suprathérapeutique de 20 mg, des différences moyennes à la hausse, statistiquement significatives, par rapport au placebo, toujours dans le groupe REVESTIVE, ont été notées de 1 à 24 heures, inclusivement, après l'administration; la différence moyenne maximale (observée après 6 h) a été de 9,8 bpm (IC à 90 % : 8,0 – 11,5) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Accélération de la fréquence cardiaque; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Médicaments qui accélèrent la fréquence cardiaque**).

Le traitement par REVESTIVE semblait dépourvu d'effet sur l'intervalle QTcF, la durée de l'intervalle QRS et l'intervalle PRc.

Dans une étude pharmacologique portant sur l'innocuité cardiovasculaire et respiratoire, on n'a pas observé d'effets liés au traitement ayant été attribués au téduglutide chez des chiens beagle ayant reçu par voie intraveineuse des doses de 0,1, 1 et 10 mg/kg de téduglutide. Le téduglutide n'a pas eu d'effet sur le canal hERG (*human ether-à-go-go-related gene*) ni sur les fibres de Purkinje du cœur de chien. Par ailleurs, on n'a pas relevé d'effets sur le système nerveux central de rongeurs traités par le téduglutide à des doses nettement plus élevées que la dose thérapeutique ciblée (500 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain, qui est de 0,05 mg/kg).

11.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de REVESTIVE chez les adultes atteints du SIC					
	C_{max} (ng/mL)*	t_½ (h)	ASC (ng·h/mL)*	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Moyenne pour une seule dose (0,05 mg/kg)	38,4	1,5	247	13,1	27,2

* C_{max} et ASC mesurées à l'état d'équilibre

La C_{max} et l'ASC du téduglutide ont été proportionnelles à la dose, pour les doses allant de 0,05 à 0,4 mg/kg de téduglutide.

Absorption : Lorsque REVESTIVE a été administré par voie sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen de sujets en bonne santé, sa biodisponibilité absolue était de 88 %, et la concentration plasmatique maximale de téduglutide a été atteinte de 3 à 5 heures après l'administration. Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 0,05 mg/kg à des sujets atteints du SIC, la concentration maximale (C_{max}) médiane de téduglutide a été de 36 ng/mL, et l'aire sous la courbe (ASC_{0-inf}) médiane s'est établie à 0,15 µg·h/mL. On n'a pas relevé d'accumulation de téduglutide après l'administration de doses répétées par voie sous-cutanée.

Distribution : Chez les sujets en bonne santé, le volume de distribution du téduglutide était de 103 mL/kg, ce qui est semblable au volume sanguin.

Métabolisme : La voie métabolique du téduglutide chez l'être humain n'a pas été étudiée. Cependant, le téduglutide est vraisemblablement dégradé en petits peptides et acides aminés par l'intermédiaire de voies cataboliques, de manière semblable au GLP-2 endogène.

Élimination : Chez les sujets en bonne santé, la clairance plasmatique du téduglutide était d'environ 123 mL/h/kg, ce qui est semblable au débit de filtration glomérulaire et laisse présumer que la clairance du téduglutide s'effectue principalement par le rein. La demi-vie terminale moyenne du téduglutide (t_½) est d'environ 2 heures chez les sujets en bonne santé et d'environ 1,3 heure chez les sujets atteints du SIC.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Le modèle d'analyse pharmacocinétique de population a démontré qu'après l'administration de doses quotidiennes de 0,05 mg/kg de téduglutide par voie sous-cutanée, les C_{max} de cet agent atteintes au sein des divers groupes d'âge étaient similaires. Cela dit, l'exposition (ASC) au téduglutide s'est révélée plus faible et sa demi-vie, plus courte chez les patients âgés de 1 à 17 ans que chez les adultes. Le profil pharmacocinétique du téduglutide au sein de la population pédiatrique, évalué à partir de la clairance et du volume de distribution du médicament, différait de celui observé chez l'adulte après correction des données en fonction du poids corporel. Plus précisément, la clairance du téduglutide corrigée en fonction du poids corporel diminuait à mesure que l'âge des sujets augmentait (entre 1 an et l'âge adulte).

Le [Tableau 6](#) rend compte des données enregistrées à l'état d'équilibre au moyen d'un modèle d'analyse pharmacocinétique de population chez des enfants et des adolescents ayant reçu des doses de 0,05 mg/kg/jour.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques du téduglutide mesurés après injection par voie sous-cutanée de doses de 0,05 mg/kg/jour de REVESTIVE				
	C_{max} (ng/mL)*	t_½ (h)	ASC (ng·h/mL)*	Clairance (L/h)
Enfants âgés de 1 à 11 ans (n = 37)	33,5 ± 11,5	0,7 ± 0,2	128 ± 56,7	7,45 ± 2,1
Adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 3)	29,7 ± 8,4	1,0 ± 0,01	154 ± 17,6	13,0 ± 2,3

* C_{max} et ASC mesurées à l'état d'équilibre

Personnes âgées : On n'a pas observé de différence sur le plan pharmacocinétique entre les sujets en bonne santé ayant moins de 65 ans et ceux ayant plus de 65 ans. L'expérience acquise auprès des sujets âgés de 75 ans et plus est limitée.

Sexe : On n'a pas relevé de différence d'importance clinique en fonction du sexe.

Insuffisance hépatique : Après l'administration d'une dose unique de 20 mg de REVESTIVE par voie sous-cutanée, la C_{max} et l'ASC du téduglutide étaient moins élevées (de 10 à 15 % environ) chez les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée que chez les témoins appariés en bonne santé. La pharmacocinétique du téduglutide n'a pas été évaluée en présence d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ou d'insuffisance rénale terminale (IRT), la C_{max} et l'ASC_{0-inf} du téduglutide ont augmenté de façon proportionnelle au degré d'insuffisance rénale après l'administration d'une dose unique de 10 mg de téduglutide par voie sous-cutanée. L'exposition au téduglutide était 2,1 fois (C_{max}) et 2,6 fois (ASC_{0-inf}) plus élevée chez les sujets atteints d'IRT que chez les sujets en bonne santé.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver REVESTIVE à 5 mg à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler.

Solution reconstituée : Conserver à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler. Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ce produit doit être gardé dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

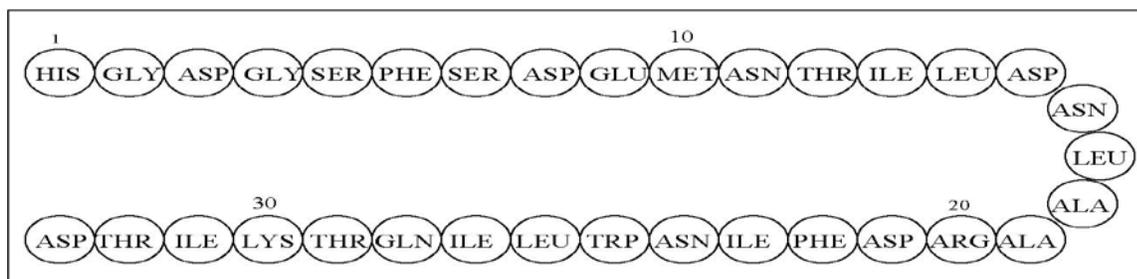
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : téduglutide

Dénomination chimique : 2-glycine-1-33-glucagon-like peptide 2 (humain; peptide à effet semblable au glucagon); [gly2]-hGLP-2

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₆₄H₂₅₂N₄₄O₅₅S, 3752 daltons

Formule développée : L-histidyl-L-glycyl-L-aspartyl-L-glycyl-L-séryl-L-phénylalanyl-L-séryl-L-aspartyl-L-glutamyl-L-méthionyl-L-asparaginyll-L-thréonyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-aspartyl-L-asparaginyll-L-leucyl-L-alanyl-L-alanyl-L-arginyl-L-aspartyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-asparaginyll-L-tryptophanyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-glutaminyll-L-thréonyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-thréonyl-L-acide aspartique



Propriétés physicochimiques : Le téduglutide est un analogue du GLP-2 (*glucagon-like peptide-2*) constitué de 33 acides aminés. Le téduglutide est un liquide transparent incolore ou légèrement teinté de couleur paille dans un tampon aqueux.

Caractéristiques du produit

Le téduglutide est un analogue du peptide-2 semblable au glucagon, constitué de 33 acides aminés et fabriqué à partir d'une souche d'*Escherichia coli* modifiée au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Plan des études et caractéristiques démographiques des participants

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de syndrome de l'intestin court (SIC) ayant participé aux études cliniques					
N° de l'étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets inscrits à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche [ans])	Sexe
Études contrôlées par placebo					
CL0600-020	<u>Étude de phase III, multicentrique, contrôlée par placebo à double insu avec répartition aléatoire</u> Évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacodynamie de REVESTIVE en comparaison d'un placebo chez des sujets atteints du SIC dépendant de la NP/I.V.	A : REVESTIVE 0,05 mg/kg/jour par voie s.-c. B : Placebo à dose appariée par voie s.-c. 24 semaines	A : 42 B : 43	51,3 (22-78) 49,7 (18-82)	M = 20 F = 22 M = 19 F = 24
CL0600-004	<u>Étude de phase III, multicentrique, contrôlée par placebo à double insu avec répartition aléatoire</u> Évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de REVESTIVE en comparaison d'un placebo chez des sujets atteints du SIC dépendant de la NP/I.V.	A : REVESTIVE 0,05 mg/kg/jour par voie s.-c. B : REVESTIVE 0,10 mg/kg/jour par voie s.-c. C : Placebo à dose appariée par voie s.-c. 24 semaines	A : 35 B : 32 C : 16	47,1 (20-68) 50,3 (19-79) 49,4 (20-72)	M = 17 F = 18 M = 13 F = 19 M = 7 F = 9

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de syndrome de l'intestin court (SIC) ayant participé aux études cliniques

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets inscrits à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche [ans])	Sexe
Étude menée chez les enfants et les adolescents					
TED-C14-006	<p><u>Étude de phase III, multicentrique</u> Évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacodynamie auprès de deux groupes de traitement, un groupe téduglutide et un groupe traitement usuel; les groupes de traitement ont été formés à l'insu, et les patients ont été affectés aléatoirement à l'une des deux doses de téduglutide</p>	<p>A : REVESTIVE 0,025 mg/kg/jour par voie s.-c.</p> <p>B : REVESTIVE 0,05 mg/kg/jour par voie s.-c.</p> <p>C : traitement usuel</p> <p>24 semaines</p>	<p>A : 24</p> <p>B : 26</p> <p>C : 9</p>	<p>6,6 (1-14)</p> <p>6,2 (2-15)</p> <p>5,7 (2-17)</p>	<p>M/F = 16/8</p> <p>M/F = 19/7</p> <p>M/F = 6/3</p>

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de syndrome de l'intestin court (SIC) ayant participé aux études cliniques

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets inscrits à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche [ans])	Sexe
Études de prolongation					
CL0600-021	<p><u>Étude de phase III, multicentrique, menée en mode ouvert de prolongation de l'étude CL0600-020</u> Étudier de façon plus approfondie l'innocuité et l'efficacité à long terme chez des sujets ayant participé jusqu'à la fin ou non à l'étude CL0600-020 ou qui y étaient admissibles. Paramètres secondaires clés d'évaluation de l'efficacité axés sur la réduction des volumes de NP/I.V.</p>	<p>REVESTIVE 0,05 mg/kg/jour par voie s.-c. 2 ans</p>	<p>88 (37 sous REVESTIVE à 0,05 mg/kg et 51 sous placebo ou non traités au cours de l'étude -020)</p>	<p>50,9 (18-82)</p>	<p>M = 41 F = 47</p>

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de syndrome de l'intestin court (SIC) ayant participé aux études cliniques

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets inscrits à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche [ans])	Sexe
CL0600-005	Étude de phase III, multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire de prolongation de l'étude CL0600-004 Évaluer l'innocuité et la tolérabilité à long terme de REVESTIVE administré chaque jour pour une durée allant jusqu'à 12 mois chez des sujets adultes atteints du SIC qui étaient dépendants de la NP/I.V. Paramètres secondaires clés d'évaluation de l'efficacité axés sur la réduction des volumes de NP/I.V.	A : REVESTIVE 0,05 mg/kg/jour par voie s.-c.	A : 6	42,2 (21-59)	M = 2 F = 4
		B : REVESTIVE 0,10 mg/kg/jour par voie s.-c.	B : 7	56,6 (41-73)	M = 3 F = 4
		C : REVESTIVE 0,05 mg/kg/jour par voie s.-c.	C : 25	46,7 (21-67)	M = 15 F = 10
		D : REVESTIVE 0,10 mg/kg/jour par voie s.-c.	D : 27	49,4 (20-80)	M = 13 F = 14
		28 semaines			

NP/I.V. : nutrition parentérale/liquide intraveineux; s.-c. : sous-cutanée

15.2 Résultats des études

Études cliniques menées chez l'adulte

Étude CL0600-020

L'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de REVESTIVE (téduglutide pour injection) ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique multinationale multicentrique, contrôlée par placebo et menée à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, chez des adultes atteints du SIC dépendant de la nutrition parentérale et intraveineuse (NP/I.V.) depuis au moins 12 mois et ayant besoin d'un soutien alimentaire sous forme de nutrition parentérale au moins 3 fois par semaine.

L'âge moyen était semblable dans l'ensemble des groupes de traitement, la plupart des participants ayant moins de 65 ans. L'historique des traitements médicaux et chirurgicaux, les médicaments pris antérieurement et la médication concomitante concordaient avec le SIC et étaient généralement bien équilibrés d'un groupe à un autre et d'une étude à une autre.

Au cours des 8 semaines (ou moins) ayant précédé la répartition aléatoire, les investigateurs ont établi le volume optimal de NP/I.V. chez tous les sujets. Par la suite, une période de 4 à 8 semaines a été consacrée à la stabilisation des liquides. Les sujets ont ensuite fait l'objet d'une répartition aléatoire selon un rapport 1:1 dans les groupes placebo (n = 43) ou REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour (n = 43). Le traitement à l'étude a été administré une fois par jour par voie sous-cutanée, durant 24 semaines. Des ajustements du volume de NP/I.V. (jusqu'à 30 % de diminution) et des évaluations cliniques ont été réalisés aux 2^e, 4^e, 8^e, 12^e, 20^e et 24^e semaines.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était fondé sur la réponse clinique, définie comme étant une réduction d'au moins 20 % du volume hebdomadaire de NP/I.V. par rapport au volume initial (mesuré immédiatement avant la répartition aléatoire), cette réduction devant être obtenue à la 20^e et à la 24^e semaine.

L'âge moyen des sujets était de 50,3 ans. La durée moyenne de la dépendance à la NP/I.V. avant l'admission à l'étude était de 6,25 ans (extrêmes de 1 et 25,8 ans). Les plus fréquents motifs de résection intestinale ayant entraîné le SIC étaient la maladie vasculaire (34,1 %, 29/85), la maladie de Crohn (21,2 %, 18/85) et « autre » (21,2 %, 18/85). Une stomie était présente chez 44,7 % (38/85) des sujets, et il s'agissait le plus souvent d'une jéjunostomie/iléostomie (81,6 %, 31/38). Les sujets avaient conservé en moyenne 77,3 ± 64,4 cm (de 5 à 343 cm) d'intestin grêle. La continuité du côlon n'était pas rétablie chez 43,5 % (37/85) des sujets. Au début de l'étude, une perfusion de NP/I.V. était prescrite en moyenne 5,73 (± 1,59) jours par semaine.

Les répondeurs (pourcentage dans chaque groupe de traitement) ont été comparés à la population en intention de traiter (ITT) de cette étude, définie comme étant tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire. Soixante-trois pour cent (27/43) des sujets traités par REVESTIVE et 30 % (13/43) des sujets sous placebo ont été considérés comme étant des répondeurs ($p = 0,002$). À toutes les visites, la variation du volume de NP/I.V. réel par rapport au volume initial était plus marquée dans le groupe REVESTIVE que dans le groupe placebo. À la 24^e semaine, la réduction moyenne réelle du volume hebdomadaire de NP/I.V. s'établissait à 4,4 L (é.-t. = 3,81) chez les sujets traités par REVESTIVE (d'un volume initial prétraitement de 12,9 L) comparativement à 2,3 L (é.-t. = 2,74) chez les sujets sous placebo (d'un volume initial prétraitement de 13,2 L/semaine; $p < 0,001$). L'écart entre les variations en pourcentage observées dans chaque groupe par rapport aux valeurs initiales était statistiquement significatif à la 24^e semaine (réduction de 32,1 % [é.-t. = 18,71] sous REVESTIVE vs 21,0 % sous placebo [é.-t. = 24,35]; $p = 0,025$).

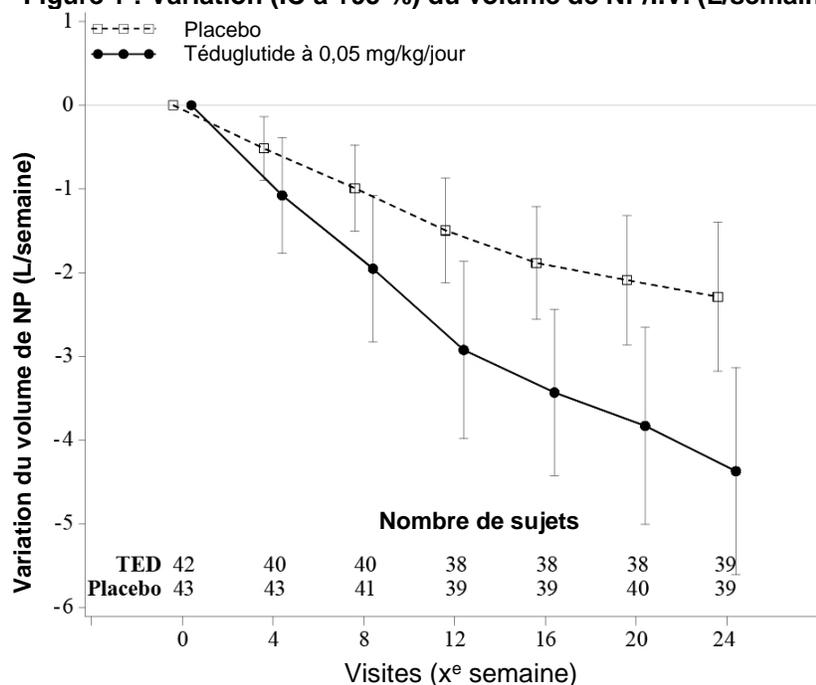
Le pourcentage de sujets dont la réponse s'est maintenue ≥ 3 visites consécutives était plus élevé dans le groupe REVESTIVE (24/43 sujets, 55,8 %) que dans le groupe placebo (12/43 sujets, 27,9 %). La distribution de la durée de la réponse était statistiquement significative ($p = 0,005$).

La proportion de sujets chez qui la réduction du volume de NP/I.V. était de 20 à 100 % ou de 2 L par rapport au début de l'étude aux 20^e et 24^e semaines était plus élevée sous REVESTIVE (30/43 sujets, 69,8 %) que sous placebo (16/43 sujets, 37,2 %); la différence était statistiquement significative ($p = 0,002$).

À la 24^e semaine, le soutien alimentaire sous forme de NP/I.V. a été réduit d'au moins un jour chez 21 sujets du groupe REVESTIVE (53,8 %) et chez 9 sujets du groupe placebo (23,1 %; $p = 0,005$).

Les variations moyennes par rapport au début de l'étude du volume de NP/I.V. par visite sont illustrées à la Figure 1.

Figure 1 : Variation (IC à +95 %) du volume de NP/I.V. (L/semaine)



Lors de l'étude à double insu CL0600-020, l'administration de REVESTIVE à raison de 0,05 mg/kg/jour a procuré des bienfaits aux patients atteints du SIC dépendant de la nutrition parentérale. REVESTIVE a permis de réduire le recours au soutien alimentaire sous forme de NP/I.V., notamment en réduisant le volume de NP/I.V. et la durée du soutien d'au moins 1 journée chez certains patients.

Étude CL0600-021

L'étude CL0600-021 était une étude de prolongation ouverte de 2 ans s'inscrivant à la suite de l'étude CL0600-020, durant laquelle 88 sujets ont reçu REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour. Quarante-vingt-dix-sept pour cent (76/78) des sujets ayant achevé l'étude CL0600-020 ont choisi de participer à l'étude CL0600-021 (37 avaient reçu REVESTIVE; 39 avaient reçu le placebo). En plus, 12 autres sujets ont été admis à l'étude CL0600-021; il s'agissait de patients ayant participé aux phases d'optimisation et de stabilisation de l'étude CL0600-020, mais non à l'étude elle-même en raison de la fermeture des admissions.

Exposition de 24 mois

Parmi les 39 participants sous placebo à l'étude CL0600-020 qui ont été admis à l'étude CL0600-021, 29 d'entre eux ont complété les 24 mois de traitement par REVESTIVE. Le volume de NP/I.V. a été réduit en moyenne de 3,11 L/semaine (une réduction additionnelle de 28,3 %) par rapport à ce qu'il était au début de l'étude CL0600-021. Chez 16 (55,2 %) des 29 sujets ayant complété l'étude, le soutien nutritionnel parentéral a été réduit de 20 % ou plus. À la fin de l'étude, le soutien alimentaire sous forme de NP/I.V. avait été réduit de 1 journée par semaine chez 14 sujets (48,3 %), de 2 jours par semaine chez 7 sujets (24,1 %) et de 3 jours par semaine chez 5 sujets (17,2 %). Deux sujets ont été sevrés de la NP/I.V. pendant qu'ils prenaient REVESTIVE. Parmi les 12 sujets ayant été admis directement à l'étude CL0600-021,

6 ont complété les 24 mois de traitement par REVESTIVE. Des effets semblables ont été observés. Un des 6 sujets a été sevré de la NP/I.V. pendant qu'il prenait REVESTIVE.

Exposition de 30 mois

Trente sujets traités par REVESTIVE ont reçu ce médicament durant 30 mois au total (traitement administré durant l'étude CL0600-020 puis durant l'étude CL0600-021). Le soutien nutritionnel parentéral a été réduit de 20 % ou plus chez 28 de ces 30 sujets (93 %). Parmi les répondeurs de l'étude CL0600-020 qui avaient poursuivi le traitement par REVESTIVE durant 2 autres années, 96 % (21/22) ont continué de répondre à celui-ci. Le volume de NP/I.V. (n = 30) a été réduit en moyenne de 7,55 L/semaine (une réduction de 65,6 % par rapport au volume initial). Dix sujets ont été sevrés de la NP/I.V. pendant qu'ils prenaient REVESTIVE durant 30 mois. Le traitement par REVESTIVE a été maintenu même si les sujets n'avaient plus besoin de soutien alimentaire sous forme de NP/I.V. Ces 10 sujets avaient eu besoin de NP/I.V. durant une période allant de 1,2 à 15,5 ans, et, avant de prendre REVESTIVE, en recevaient entre 3,5 et 13,4 L par semaine. À la fin de l'étude, le soutien alimentaire sous forme de NP/I.V. avait été réduit d'au moins 1 jour par semaine chez 21 sujets (70 %), 2 jours par semaine chez 18 sujets (60 %) et 3 jours par semaine chez 18 sujets (60 %).

Les résultats de l'étude de prolongation à long terme CL0600-021 démontrent que les bienfaits de REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour sont reproductibles et durables, sans signe de tolérance pendant une période de traitement pouvant atteindre 30 mois. Chez les sujets déjà traités par REVESTIVE, la réduction du volume de NP/I.V. s'est traduite par un plus grand nombre de jours sans NP/I.V., et, chez un sous-groupe de patients, le traitement a permis de cesser entièrement l'administration d'un soutien alimentaire sous forme de NP/I.V. Chez les sujets nouvellement traités, des bienfaits cliniques semblables ont été obtenus et maintenus avec l'administration de REVESTIVE pendant 24 semaines.

Étude CL0600-004

L'étude CL0600-004 était une étude multinationale avec répartition aléatoire et trois groupes parallèles, contrôlée par placebo et menée à double insu chez des adultes atteints du syndrome de l'intestin court dépendant de la nutrition parentérale et intraveineuse (NP/I.V.) depuis au moins 12 mois et ayant besoin d'un soutien alimentaire sous forme de nutrition parentérale au moins 3 fois par semaine. Après avoir franchi une période d'optimisation et de stabilisation semblable à celle de l'étude CL0600-020, les sujets ont reçu, à l'issue d'une répartition aléatoire, l'un des traitements suivants durant 24 semaines : REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour (n = 35), REVESTIVE à 0,10 mg/kg/jour (n = 32) ou un placebo (n = 16). Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était un score catégorique gradué qui n'a pas franchi le seuil de signification statistique à la dose élevée. Une évaluation plus approfondie de la réduction du volume de NP/I.V. réalisée au moyen du paramètre de réponse (définie comme étant une réduction d'au moins 20 % du volume de NP/I.V. entre le début et les 20^e et 24^e semaines de l'étude) a démontré que 46 % des sujets traités par REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour ont répondu au traitement comparativement à 6 % des sujets sous placebo (p = 0,010).

L'âge moyen était semblable dans l'ensemble des groupes de traitement, la plupart des participants ayant moins de 65 ans. L'historique des traitements médicaux et chirurgicaux, les médicaments pris antérieurement et la médication concomitante concordait avec le SIC et étaient généralement bien équilibrés d'un groupe à un autre et d'une étude à une autre.

Lors de l'étude à double insu CL0600-004, l'administration de REVESTIVE à raison de 0,05 mg/kg/jour a procuré des bienfaits d'importance clinique aux patients atteints du SIC

devant être alimenté par voie parentérale. REVESTIVE a permis de réduire le volume de NP/I.V. administré.

Étude CL0600-005

L'étude CL0600-005 était une étude de prolongation non contrôlée, menée à double insu, s'inscrivant à la suite de l'étude CL0600-004, dans laquelle 65 participants à l'étude CL0600-004 ont reçu REVESTIVE pour une période additionnelle de 28 semaines de traitement. Parmi les répondants de l'étude CL0600-004 qui ont été admis à l'étude CL0600-005, 75 % ont continué de répondre à REVESTIVE après 1 an de traitement. Dans le groupe de traitement par REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour, le soutien nutritionnel parentéral a été réduit de 20 % ou plus chez 68 % (17/25) des sujets. Le volume hebdomadaire de NP/I.V. a été réduit en moyenne de 4,9 L/semaine (une réduction de 52 % par rapport au volume initial) après 1 an de traitement continu par REVESTIVE. Les sujets qui avaient été sevrés de la NP/I.V. durant l'étude CL0600-004 (n = 2) n'ont eu besoin d'aucun soutien nutritionnel parentéral au cours de l'étude CL0600-005. Un autre sujet ayant pris part à l'étude CL0600-004 a été sevré du soutien nutritionnel parentéral au cours de l'étude CL0600-005.

Les résultats de l'étude de prolongation à long terme CL0600-005 démontrent que les bienfaits cliniques de REVESTIVE à 0,05 mg/kg/jour sont reproductibles et durables, sans signe de tolérance pendant une période de traitement supplémentaire pouvant atteindre 28 semaines.

Étude clinique menée chez l'enfant et l'adolescent

Étude TED-C14-006

L'étude TED-C14-006 était une étude multicentrique de 24 semaines, menée auprès de 59 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans dépendants de la nutrition parentérale. Elle avait pour objectif d'évaluer l'innocuité / la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'efficacité de REVESTIVE. Les sujets ont choisi entre le traitement par REVESTIVE et le traitement usuel. Ceux qui ont opté pour REVESTIVE ont été affectés de façon aléatoire et à double insu à la dose de 0,025 mg/kg/jour (n = 24) ou de 0,05 mg/kg/jour (n = 26); les 9 autres sujets ont reçu le traitement usuel. La répartition aléatoire des sujets entre les deux sous-groupes REVESTIVE était stratifiée selon l'âge. Les résultats rapportés ci-dessous correspondent aux données tirées des journaux des sujets de la population en ITT qui ont reçu REVESTIVE à la dose recommandée (0,05 mg/kg 1 fois par jour par voie sous-cutanée).

L'étude visait essentiellement à abaisser d'au moins 20 % le volume de SP entre le début et la fin de l'étude. Le journal des apports alimentaires des patients a servi à noter et à évaluer l'alimentation de soutien de chacun d'eux. Le sujet/parent/tuteur a rempli les champs appropriés des sections portant sur la NP/I.V. et l'alimentation entérale (AE) du journal. Le volume de NP/I.V., la durée de la perfusion et le volume correspondant à l'AE y ont été consignés tous les jours de l'étude à compter de la période de sélection des sujets jusqu'à la fin de l'étude comme telle (28^e semaine). Le personnel du centre de recherche a déterminé le nombre réel de calories consommées quotidiennement par NP/I.V. et par AE à partir des données consignées dans le journal. Les données relatives à la SP prescrite ont également été collectées aux fins d'évaluation de l'exactitude des données fournies dans le journal.

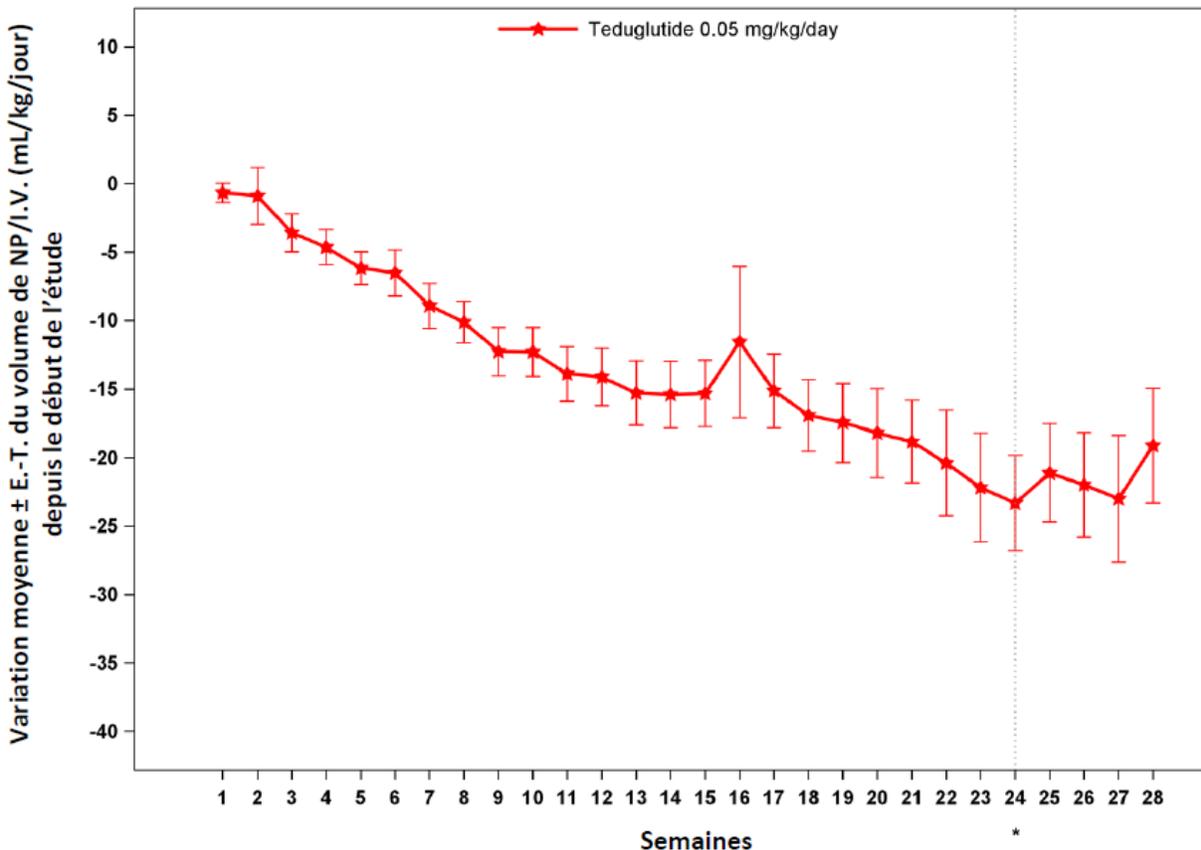
Au départ, les sujets étaient âgés de 6,2 ans en moyenne. Les principaux motifs des résections intestinales à l'origine du SIC étaient le laparoschisis (54 %; 14 sujets sur 26), le volvulus de l'intestin moyen (23 %; 6 sujets sur 26) et l'entérocolite nécrosante (12 %; 3 sujets sur 26). Par ailleurs, 19 % des sujets (5 sujets sur 26) avaient une stomie; il s'agissait dans la plupart des cas d'une jéjunostomie (80 %; 4 sujets sur 5). Les sujets avaient conservé 46,75 ± 27,90 cm

(min.-max. : 9-120 cm) d'intestin grêle en moyenne. En tout, 96,2 % des sujets (25 sujets sur 26) avaient conservé une partie de leur côlon, et la continuité de celui-ci avait été rétablie chez 88 % d'entre eux (22 sujets sur 25). Au départ, le volume de NP moyen était de $60,09 \pm 29,19$ mL/kg/jour (min.-max. : 23,6-132,9 mL/kg/jour) et le laps de temps moyen consacré aux perfusions de NP était de $6,6 \pm 0,79$ jours/semaine (min.-max. : 5-7 jours/semaine) et de $11,2 \pm 2,99$ heures/jour (min.-max. : 7-20 heures/jour).

Tableau 8 : Paramètres d'efficacité mesurés à la 24^e semaine de l'étude TED-C14-006 — Enfants et adolescents traités par REVESTIVE à raison de 0,05 mg/kg/jour (n = 26) [résultats obtenus à partir des données tirées des journaux des patients]

Réduction du volume de SP d'au moins 20 % n (%)	18 (69 %)
Autonomie nutritionnelle (alimentation entérale) n (%)	3 (12 %)
Variation du volume de SP depuis le début de l'étude (mL/kg/jour) (moyenne [extrêmes])	-23 [-61,40 et 1,89]
Variation du temps consacré aux perfusions quotidiennement depuis le début de l'étude (heures/jour) (moyenne [extrêmes])	-3,03 [-14,0 et 4,2]

Figure 2 : Variation absolue hebdomadaire du volume de NP/I.V. (mL/kg/jour) depuis le début de l'étude d'après les données tirées des journaux des patients



NP/I.V. : nutrition parentérale/liquide intraveineux.

* La visite de fin de traitement a eu lieu à la 24^e semaine.

La valeur moyenne quotidienne a été calculée au moyen de la formule suivante [(somme des valeurs quotidiennes inscrites dans le journal/nombre de jours pour lesquels il n'y avait aucune valeur manquante)]/dernières données sur le poids corporel disponibles avant la visite.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité subchronique et chronique

Au cours des études sur la toxicité subchronique et chronique comportant l'administration de doses allant de 0,2 à 50 mg/kg/jour, une hyperplasie de l'intestin grêle et du gros intestin a été décelée chez diverses espèces (souris, rat, jeune cochon miniature et macaque) et une hyperplasie de la vésicule biliaire et des voies hépatobiliaires a été observée chez la souris, le jeune cochon miniature et le singe, tandis qu'une hyperplasie de l'estomac et des canaux pancréatiques a été relevée chez le singe. Ces observations étaient possiblement liées à l'effet pharmacologique prévu et attendu du téduglutide et se sont révélées réversibles à différents degrés au cours de la période de récupération de 8 à 13 semaines ayant suivi l'administration prolongée.

Réactions au point d'injection

Lors des études précliniques, des réactions au point d'injection (inflammation, fibrose, dégénérescence, cellulite granulomateuse grave) ont été notées chez diverses espèces, y compris chez des jeunes animaux. Ces effets étaient partiellement réversibles.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène du téduglutide a été évalué dans le cadre d'études de 2 ans comportant l'administration de cet agent par voie sous-cutanée à des rats et à des souris. Lors d'une étude de 2 ans sur le pouvoir carcinogène du téduglutide administré par voie sous-cutanée aux doses de 3, 10 et 35 mg/kg/jour (correspondant, respectivement à 60, 200 et 700 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain, qui est de 0,05 mg/kg) à des rats Wistar Han, on a constaté que le téduglutide augmentait dans une mesure statistiquement significative la fréquence des adénomes dans le canal biliaire et le jéjunum des rats mâles. Aucune tumeur maligne n'a été décelée.

Lors d'une étude de 2 ans sur le pouvoir carcinogène du téduglutide administré par voie sous-cutanée aux doses de 1, 3,5 et 12,5 mg/kg/jour (correspondant, respectivement à 20, 70 et 250 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain, qui est de 0,05 mg/kg) à des souris CrI:CD1(ICR), on a constaté que le téduglutide augmentait dans une mesure statistiquement significative la fréquence des adénomes papillaires dans la vésicule biliaire, et qu'il causait également des adénocarcinomes dans le jéjunum des souris mâles traitées à la dose élevée de 12,5 mg/kg/jour (soit environ 250 fois la dose recommandée chez l'être humain).

Des résultats négatifs pour le téduglutide ont été obtenus au test d'Ames, au test d'aberration chromosomique sur des cellules d'ovaires de hamster chinois et au test du micronoyau in vivo chez la souris.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Des études ayant pour but d'évaluer la toxicité du téduglutide pour la reproduction et le développement ont été menées chez des rats et des lapins à qui on a administré par voie

sous-cutanée des doses de 0, 2, 10 et 50 mg/kg/jour (soit 1000 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain, qui est de 0,05 mg/kg). Le téduglutide n'a pas eu d'effet sur la capacité de reproduction, le développement in utero ou les paramètres de développement évalués durant les études portant sur la fertilité, le développement embryofœtal et le développement prénatal et post-natal. Les données pharmacocinétiques ont démontré que les fœtus de lapin et les ratons allaités étaient très faiblement exposés au téduglutide.

Données sur la toxicité chez les jeunes animaux

Dans le cadre d'une étude sur la toxicité chez les jeunes animaux, le téduglutide a été administré 2 fois par jour par voie sous-cutanée à de jeunes cochons miniatures Göttingen à des doses de 1, 5 ou 25 mg/kg/jour -du 7^e au 90^e jour suivant leur naissance. Ces doses étaient associées respectivement à des taux d'exposition (ASC) 24, 50 et 340 fois supérieurs au taux d'exposition clinique associé à la dose de 0,05 mg/kg administrée aux enfants âgés de 1 à 11 ans, et à des taux d'exposition 20, 42 et 283 fois plus élevés que celui correspondant à l'exposition clinique mesurée après que des adolescents âgés de 12 à 17 ans aient reçu des doses de 0,05 mg/kg.

Les effets pharmacologiques du téduglutide et les effets toxiques de cet agent sur les organes cibles (effets intestintotrophiques, hyperplasie de la muqueuse de la vésicule biliaire et des voies biliaires, réactions au point d'injection) qui ont été observés chez les jeunes animaux étaient semblables à ceux observés chez les animaux adultes en bonne santé d'autres espèces utilisées dans le cadre des études toxicologiques.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrREVESTIVE^{MD}
téduglutide pour injection**

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

Pourquoi REVESTIVE est-il utilisé?

REVESTIVE sert à traiter les adultes et les enfants âgés de 1 an ou plus qui sont atteints du syndrome de l'intestin court. Il s'agit d'une affection due à l'incapacité d'absorber les aliments, les nutriments et les liquides à travers la paroi des voies digestives (intestin) en raison d'une surface insuffisante. Le syndrome de l'intestin court est souvent causé par l'ablation (le retrait chirurgical) du petit intestin en partie ou en totalité.

Comment REVESTIVE agit-il?

REVESTIVE améliore l'absorption des liquides dans les voies digestives en augmentant la surface et le fonctionnement de la partie restante de l'intestin.

Quels sont les ingrédients de REVESTIVE?

Ingrédient médicamenteux : téduglutide

Un flacon de poudre contient 5 mg de téduglutide. Après la reconstitution avec la solution de 0,5 mL d'eau stérile pour injection, on obtient une solution stérile à 10 mg/mL.

Ingrédients non médicamenteux : L-histidine, mannitol, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, phosphate monobasique de sodium monohydraté. Le solvant contient de l'eau stérile pour injection (fournie dans une seringue préremplie).

REVESTIVE est offert sous la forme posologique suivante :

REVESTIVE se compose d'une poudre et d'un solvant pour injection sous-cutanée (c'est-à-dire sous la peau), soit 5 mg de poudre dans un flacon et 0,5 mL de solvant dans une seringue préremplie. Chaque emballage renferme 28 flacons et 28 seringues préremplies.

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

Ne prenez pas REVESTIVE si :

- vous êtes allergique au téduglutide ou à n'importe lequel des ingrédients qui entrent dans la composition de ce médicament;
- vous avez ou vous êtes soupçonné d'avoir un cancer touchant l'appareil digestif, y compris le foie, la vésicule biliaire, les voies biliaires ou le pancréas;
- vous avez souffert d'un cancer touchant l'appareil digestif, y compris le foie, la vésicule biliaire, les voies biliaires ou le pancréas, au cours des 5 dernières années.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REVESTIVE, 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 avez des antécédents d'occlusion intestinale. Votre médecin en tiendra compte lorsqu'il vous prescrira ce médicament;
- vous êtes atteint de certaines maladies cardiovasculaires (affections du cœur et/ou des vaisseaux sanguins) telles que l'hypertension artérielle (haute pression) ou l'insuffisance cardiaque (faiblesse du cœur). Les symptômes comprennent le gain de poids soudain, l'enflure des chevilles et/ou l'essoufflement. Vous pourriez avoir besoin d'une surveillance plus étroite et de plus fréquents changements de la quantité de nutrition parentérale/de liquide intraveineux qui vous est administrée;
- votre fonction rénale est diminuée. Votre médecin pourrait devoir vous prescrire ce médicament à une dose moins élevée;
- votre fonction hépatique (foie) est gravement diminuée. Votre médecin en tiendra compte lorsqu'il vous prescrira ce médicament.

Examens médicaux requis avant et durant le traitement par REVESTIVE

Fréquence des colonoscopies chez l'adulte

Avant de vous faire prendre ce médicament, votre médecin devra vous faire passer une colonoscopie (un examen qui permet de voir l'intérieur du côlon et du rectum) en vue du dépistage et du retrait des polypes (petites excroissances pouvant être normales ou anormales). On recommande que votre médecin vous fasse passer une colonoscopie de suivi après 1 à 2 ans de traitement, puis au moins tous les 5 ans. Si des polypes sont détectés avant ou durant votre traitement par REVESTIVE, votre médecin déterminera si vous devez continuer de prendre ce médicament. Si un cancer a été détecté durant la colonoscopie, vous ne devez pas prendre REVESTIVE.

Fréquence des colonoscopies chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans)

Avant que votre enfant commence à prendre ce médicament, son médecin devra lui faire passer une analyse visant à déceler la présence de sang occulte dans ses selles. En présence de signes évocateurs de la présence de sang dans les selles (saignements inexpliqués), votre enfant devra subir une colonoscopie (un examen qui permet d'inspecter l'intérieur du côlon, du rectum et du gros intestin). Il est recommandé aux médecins d'effectuer une recherche de sang occulte dans les selles tous les ans chez les enfants qui suivent un traitement par REVESTIVE.

Par ailleurs, il est recommandé de faire passer une colonoscopie à tous les enfants qui suivent un traitement continu par REVESTIVE au bout de 1 an de traitement, puis tous les 5 ans, ainsi qu'en cas d'apparition de sang dans les selles ou en cas de saignement inexpliqué dans les selles.

Analyses de laboratoire

Votre médecin portera une attention particulière au fonctionnement de votre petit intestin et sera à l'affût de signes et de symptômes révélateurs de problèmes touchant la vésicule biliaire, le foie ainsi que le pancréas. Pour cela, il vous fera passer des analyses de laboratoire (taux de bilirubine, de phosphatase alcaline, de lipase et d'amylase) au cours des 6 mois qui précèdent le début du traitement par REVESTIVE, puis tous les 6 mois tout au long de ce traitement. En cas d'élévation significative des résultats de ces analyses, il se peut que vous subissiez des examens complémentaires (par exemple, examen d'imagerie des voies biliaires, du foie ou du pancréas).

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

REVESTIVE peut modifier la façon dont les autres médicaments sont absorbés dans l'intestin et donc influencer la manière dont ils agissent. Il se pourrait que votre médecin doive changer la dose des autres médicaments que vous prenez.

Comment prendre REVESTIVE?

Prenez toujours REVESTIVE exactement comme votre médecin vous a dit de le faire. En cas d'incertitude, informez-vous auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière.

REVESTIVE doit être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée) une fois par jour. L'injection peut être faite par le patient lui-même (auto-injection) ou par une autre personne, par exemple le médecin ou son assistant(e), ou encore une infirmière à domicile. Si vous vous injectez vous-même le médicament, vous devez recevoir la formation requise de votre médecin ou d'une infirmière. Vous ne devez pas choisir chaque jour le même site d'injection. Vous devez alterner les sites d'injection entre l'abdomen (parties supérieure et inférieure, côtés gauche et droit), la partie supérieure de l'un des deux bras ou l'une des deux cuisses.

Des instructions détaillées sur la préparation, la reconstitution et l'administration de REVESTIVE se trouvent à la fin de ce dépliant.

Dose habituelle :

La dose quotidienne recommandée est de 0,05 mg par kilogramme de poids corporel. La dose sera exprimée sous forme de millilitres de solution.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient en fonction de votre poids corporel. Il vous dira quelle dose vous injecter. En cas d'incertitude, informez-vous auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de REVESTIVE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de vous injecter ce médicament (ou si vous ne pouvez pas vous l'injecter à l'heure habituelle), faites-le dès que possible le même jour. Vous ne devez jamais recevoir plus d'une injection par jour. Ne vous injectez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

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

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

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Mal d'estomac
- Mal de cœur (nausées)
- Ballonnements d'estomac
- Vomissements

- Infection des voies respiratoires (toute infection des sinus, de la gorge, des voies respiratoires ou des poumons)
- Enflure des mains et/ou des pieds
- Rougeur, douleur ou enflure au site d'injection
- Enflure de la stomie (ouverture pratiquée dans l'abdomen pour l'évacuation des selles)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gaz dans les intestins (flatulences)
- Diminution de l'appétit
- Troubles du sommeil
- Éruption cutanée (hypersensibilité)
- Saignement de la peau
- Toux

Les adultes et les enfants ont éprouvé des effets secondaires similaires. Les autres effets secondaires observés fréquemment chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) ayant participé aux études cliniques étaient les suivants : fièvre, infections liées au cathéter veineux central, maux de tête, sensation de fatigue et écoulement nasal.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT Réduction du débit de bile provenant de la vésicule biliaire et/ou inflammation de la vésicule biliaire : Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, démangeaisons, urine foncée et selles pâles, ou douleur dans la partie supérieure droite ou le milieu de la région de l'estomac		√	
Insuffisance cardiaque congestive : Fatigue, essoufflement ou enflure des chevilles ou des jambes, prise de poids soudaine		√	
Occlusion intestinale (blocage de l'intestin) : Mal d'estomac, vomissements et constipation		√	
Inflammation du pancréas (pancréatite) : Mal d'estomac et fièvre		√	
RARE Évanouissement :		√	

Si votre fréquence cardiaque (battements de cœur) et votre respiration sont anormales, et que vous ne reprenez pas connaissance rapidement, consultez un médecin le plus tôt possible			
---	--	--	--

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

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

Conservation :

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui figure sur la boîte après les lettres EXP. Cette date correspond au dernier jour du mois mentionné.

Conservez REVESTIVE à 5 mg à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler.

Solution reconstituée : Conservez la solution reconstituée à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler. Utilisez le produit dans les 3 heures suivant la reconstitution.

N'utilisez pas ce médicament si vous voyez que la solution est trouble ou qu'elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Jetez toutes les aiguilles et seringues dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

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

Pour en savoir plus sur REVESTIVE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur les médicaments. Vous pouvez l'obtenir en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant www.takeda.com/fr-ca/, ou en composant le 1 800 268-2772.

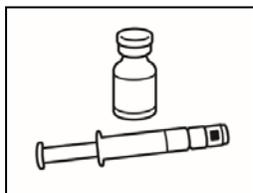
Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.
Dernière révision : 30 décembre 2020

REVESTIVE^{MD} est une marque de commerce déposée de Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc., une société Takeda. Takeda^{MD} et le logo de Takeda sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

INSTRUCTIONS SUR LA PRÉPARATION ET L'INJECTION DE REVESTIVE

Information importante :

- Veuillez lire les Renseignements destinés aux patients avant d'utiliser REVESTIVE.
- REVESTIVE doit être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée).
- REVESTIVE ne doit pas être injecté dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire).
- Gardez REVESTIVE hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas REVESTIVE après la date de péremption qui figure sur la boîte, le flacon et la seringue préremplie. Cette date correspond au dernier jour du mois mentionné.
- Conservez REVESTIVE à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler.
- Utilisez le produit dans les 3 heures suivant la reconstitution.
- N'utilisez pas REVESTIVE si vous voyez que la solution est trouble ou qu'elle contient des particules.
- Ne jetez aucun médicament dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.
- Jetez toutes les aiguilles et seringues dans un contenant pour objets pointus et tranchants.



Matériel contenu dans l'emballage de REVESTIVE :

- 28 flacons contenant 5 mg de téduglutide sous forme de poudre
- 28 seringues préremplies de solvant

Matériel requis non compris dans l'emballage :

Adultes

- Aiguilles pour reconstitution (calibre 22G, longueur 1½ po [0,7 x 40 mm])
- Seringues pour injection de 1 mL (graduées tous les 0,02 mL ou moins)
- Aiguilles fines pour injection sous-cutanée (p. ex., calibre 26G, longueur 5/8 po [0,45 x 16 mm])
- Tampons d'alcool
- Contenant pour objets pointus et tranchants pour jeter de façon sécuritaire les seringues et les aiguilles usagées

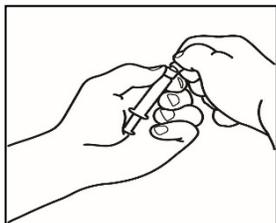
Enfants

- Aiguilles pour reconstitution (calibre 22G, longueur 1½ po [0,7 x 40 mm])
- Seringues pour injection de 1 mL (graduées tous les 0,02 mL ou moins)
- Aiguilles fines pour injection sous-cutanée (p. ex., calibre 30G, longueur 0,5 po [0,31 x 12,7 mm])
- Tampons d'alcool
- Contenant pour objets pointus et tranchants pour jeter de façon sécuritaire les seringues et les aiguilles usagées

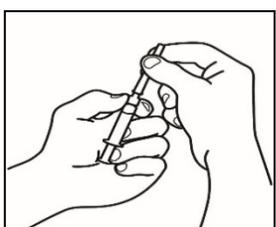
REMARQUE : Avant de commencer, assurez-vous d'avoir bien nettoyé votre surface de travail et de vous être lavé les mains.

1. Assemblage de la seringue préremplie

Après avoir préparé tout le matériel nécessaire, vous devez assembler la seringue préremplie. Pour ce faire, vous devez suivre les étapes ci-dessous.



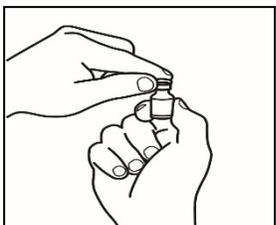
- 1.1 Prenez la seringue préremplie de solvant et faites basculer la partie supérieure du capuchon en plastique blanc, afin de pouvoir fixer l'aiguille pour reconstitution à la seringue.



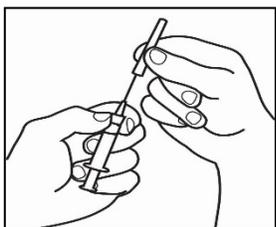
- 1.2 Fixez l'aiguille pour reconstitution (calibre 22G, longueur 1½ po [0,7 x 40 mm]) à la seringue préremplie en la vissant à l'extrémité de celle-ci dans le sens des aiguilles d'une montre.

2. Dissolution de la poudre

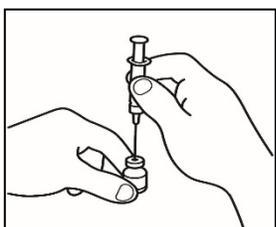
Vous êtes maintenant prêt à passer à l'étape de la dissolution de la poudre dans le solvant.



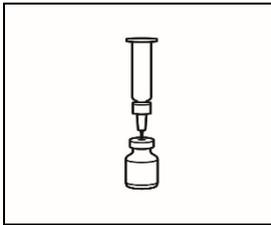
- 2.1 Enlevez la capsule amovible verte du flacon de poudre; essuyez le dessus du flacon avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher. Ne touchez pas au dessus du flacon.



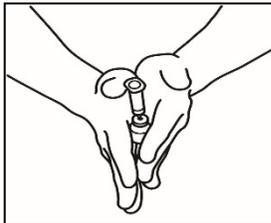
- 2.2 Retirez le capuchon de l'aiguille pour reconstitution que vous avez fixée à la seringue préremplie de solvant, en prenant soin de ne pas toucher au bout de l'aiguille.



- 2.3 Prenez le flacon de poudre et insérez l'aiguille pour reconstitution fixée à la seringue préremplie au centre du bouchon en caoutchouc, puis enfoncez doucement le piston jusqu'au fond afin d'injecter tout le solvant dans le flacon.

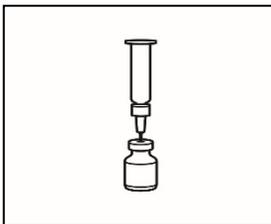


2.4 Laissez reposer l'aiguille pour reconstitution et la seringue vide en place sur le flacon, environ 30 secondes.



2.5 Faites rouler doucement le flacon entre vos paumes pendant environ 15 secondes. Puis, tournez doucement le flacon à l'envers une seule fois, en laissant l'aiguille pour reconstitution et la seringue vide en place sur le flacon.

REMARQUE : N'agitez pas le flacon. Cela pourrait faire mousser la solution, qui deviendrait alors difficile à prélever du flacon.



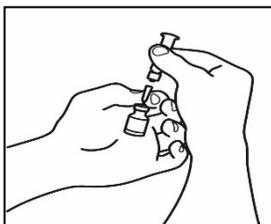
2.6 Laissez reposer le flacon environ 2 minutes.

2.7 Examinez le flacon afin de voir s'il reste de la poudre non dissoute. S'il en reste, répétez les étapes 2.5 et 2.6. N'agitez pas le flacon. S'il reste encore de la poudre non dissoute, jetez le flacon et recommencez la préparation depuis le début avec un nouveau flacon de poudre.

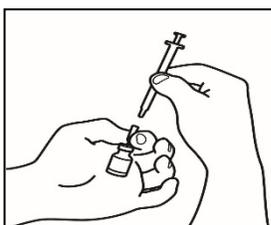
REMARQUE : La solution finale doit être transparente. Si elle a un aspect trouble ou si elle contient des particules, ne l'injectez pas.

REMARQUE : Utilisez le produit dans les 3 heures suivant la reconstitution.

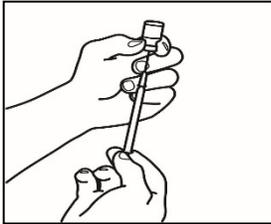
3. Préparation de la seringue pour injection



3.1 Détachez la seringue de l'aiguille pour reconstitution qui se trouve encore dans le flacon; jetez la seringue.

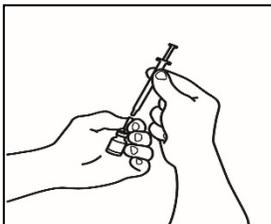


3.2 Prenez la seringue pour injection et fixez-la à l'aiguille pour reconstitution qui se trouve encore dans le flacon.

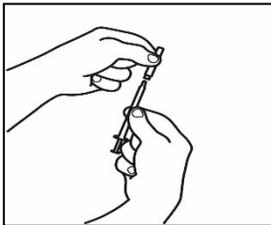


3.3 Retournez le flacon, faites descendre l'aiguille pour reconstitution de manière à rapprocher l'extrémité de l'aiguille du bouchon en caoutchouc et tirez doucement sur le piston de la seringue pour faire passer **TOUT** le contenu du flacon dans la seringue.

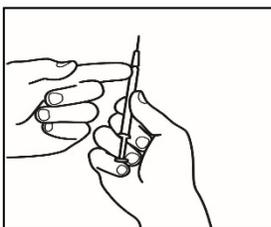
REMARQUE : Si votre médecin vous a dit d'utiliser deux flacons, préparez une seconde seringue préremplie de solvant et un second flacon de poudre de la manière décrite aux étapes principales 1 et 2. Prélevez la solution du second flacon au moyen de la même seringue pour injection en répétant l'étape 3.



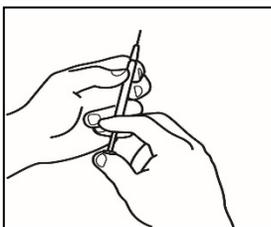
3.4 Détachez la seringue pour injection de l'aiguille pour reconstitution, en laissant cette dernière dans le flacon. Jetez le flacon et l'aiguille pour reconstitution ensemble, dans un contenant pour objets pointus et tranchants.



3.5 Prenez l'aiguille pour injection (adulte : calibre 26G, longueur 5/8 po [0,45 x 16 mm]; enfant : calibre 30G, longueur 0,5 po [0,31 x 12,7 mm]) et, sans enlever le capuchon en plastique qui la recouvre, fixez-la à la seringue pour injection contenant le médicament.

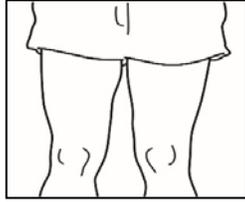
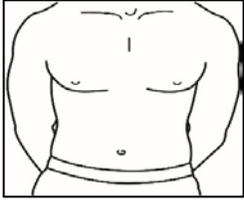


3.6 Vérifiez s'il y a des bulles d'air. S'il y en a, tapotez doucement la seringue jusqu'à ce qu'elles montent à la surface, puis enfoncez doucement le piston pour expulser l'air de la seringue.



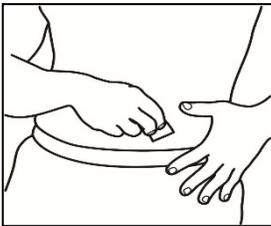
3.7 Votre dose en mL a été calculée par votre médecin. Expulsez tout volume excédentaire de la seringue, tandis que le capuchon de l'aiguille est encore en place, jusqu'à ce que le volume de solution dans la seringue corresponde à la dose qui vous a été prescrite.

4. Injection de la solution

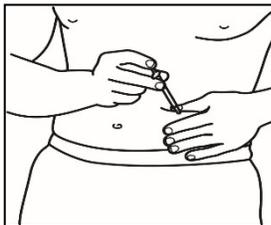


4.1 Choisissez un endroit sur votre ventre, la partie supérieure de vos bras ou vos cuisses où il est facile pour vous de vous injecter le médicament (voir l'illustration).

REMARQUE : Vous ne devez pas choisir chaque jour le même site d'injection. Vous devez alterner les sites d'injection entre l'abdomen (parties supérieure et inférieure, côtés gauche et droit), la partie supérieure de l'un des deux bras ou l'une des deux cuisses pour ne pas ressentir d'inconfort. Évitez les endroits où il y a une inflammation, une enflure, une cicatrice, des grains de beauté, des marques de naissance ou d'autres lésions.



4.2 Nettoyez le site d'injection que vous avez choisi à l'aide d'un tampon d'alcool, en exécutant des mouvements circulaires vers l'extérieur, et laissez-le sécher à l'air.



4.3 Retirez le capuchon en plastique de l'aiguille fixée à la seringue pour injection préparée. D'une main, pincez doucement la peau nettoyée au site d'injection. De l'autre main, tenez la seringue comme un crayon. Pliez le poignet vers l'arrière et enfoncez rapidement l'aiguille dans la peau, à un angle de 45 degrés.

4.4 Tirez légèrement sur le piston. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille de la peau, dévissez-la de la seringue et remplacez-la par une aiguille propre de la même taille. Vous pouvez tout de même utiliser le médicament qui se trouve dans la seringue. Essayez de vous injecter le médicament à un autre endroit de la région où la peau a été nettoyée.

4.5 Injectez-vous lentement le médicament en exerçant une poussée constante sur le piston jusqu'à ce que tout le médicament soit injecté et que la seringue soit vide.

4.6 Retirez l'aiguille de la peau en la tirant droit et jetez l'aiguille et la seringue ensemble dans un contenant pour objets pointus et tranchants. Il pourrait y avoir un léger saignement au point de piqûre. Vous pouvez, au besoin, appliquer une pression au point d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool ou d'une compresse de gaze jusqu'à ce que le saignement cesse.

Jetez toutes les aiguilles et seringues dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou dans un contenant rigide (par exemple, une bouteille de détergent munie d'un couvercle), non perforable (sur le dessus et les côtés). Si vous avez besoin d'un contenant pour objets pointus et tranchants, veuillez communiquer avec votre médecin.