

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Téduglutide Viatris 5 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 5 mg de téduglutide.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

Posologie

Adultes

La dose recommandée de Téduglutide Viatris est de 0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour. Les volumes à injecter en fonction du poids corporel sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. En raison de l'hétérogénéité de la population de patients atteints de SGC, une diminution progressive de la dose sous étroite surveillance peut être envisagée chez certains patients pour optimiser la tolérance du traitement. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être injectée dès que possible le même jour.

L'effet du traitement doit être évalué après 6 mois. Des données limitées issues d'études cliniques ont montré que le délai d'obtention de la réponse au traitement peut être plus long chez certains patients

(c'est-à-dire les patients ayant toujours le côlon en continuité ou l'iléon distal/terminal) ; en l'absence d'amélioration globale après 12 mois, la nécessité de la poursuite du traitement doit être reconsidérée.

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

Tableau 1 Volume à injecter en fonction du poids corporel pour les adultes

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

Population pédiatrique (âge ≥ 1 an)

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

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

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

Tableau 2 Volume à injecter en fonction du poids corporel pour la population pédiatrique (≥ 1 an)

Poids corporel	Dosage 5 mg Volume à injecter
10 à 11 kg	0,05 mL
12 à 13 kg	0,06 mL
14 à 17 kg	0,08 mL
18 à 21 kg	0,10 mL
22 à 25 kg	0,12 mL
26 à 29 kg	0,14 mL

Poids corporel	Dosage 5 mg Volume à injecter
30 à 33 kg	0,16 mL
34 à 37 kg	0,18 mL
38 à 41 kg	0,20 mL
42 à 45 kg	0,22 mL
46 à 49 kg	0,24 mL
≥ 50 kg	Voir le tableau 1 à la section « Adultes ».

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

Pour les patients pédiatriques âgés de 4 mois à moins de 12 mois, des flacons de téduglutide 1,25 mg doivent être utilisés. D'autres médicaments dont la substance active est le téduglutide sont disponibles pour l'administration aux patients pédiatriques âgés de 4 mois à moins de 12 mois.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique (< 4 mois)

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Cancer actif ou suspecté.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Adultes

Polypes colorectaux

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

Néoplasie gastro-intestinale, y compris du système hépatobiliaire

Lors d'une étude de cancérogenèse chez le rat, des tumeurs bénignes ont été observées dans l'intestin grêle et les voies biliaires extrahépatiques. Un développement de polypes de l'intestin grêle a également été observé chez des patients souffrant de SGC plusieurs mois après le début du traitement par téduglutide. C'est pourquoi il est recommandé d'effectuer une endoscopie digestive haute ou un autre examen d'imagerie de l'appareil digestif avant et pendant le traitement par téduglutide. Si une néoplasie est détectée, elle doit être réséquée. En cas de tumeur maligne, le traitement par téduglutide doit être arrêté (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Vésicule biliaire et voies biliaires

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

Affections pancréatiques

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

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

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

Occlusion intestinale

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

Surcharge liquidienne et équilibre électrolytique

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

Surcharge liquidienne

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

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

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

Déshydratation

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

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

Médicaments concomitants

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

Situations cliniques particulières

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

Insuffisance hépatique

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

Arrêt du traitement

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

Hypersensibilité à la tétracycline lors du changement de médicament à base de téduglutide

Téduglutide Viatris est produit au moyen d'un procédé de synthèse. Néanmoins, il existe un médicament à base de téduglutide produit dans *E.coli* en utilisant la technologie de l'ADN recombinant, et celui-ci est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la tétracycline. Les patients ayant une hypersensibilité connue à la tétracycline doivent être informés des contre-indications éventuelles du médicament alternatif à base de téduglutide, si un relais du traitement par Téduglutide Viatris est prévu.

Population pédiatrique

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

Polypes colorectaux/néoplasies

Avant l'instauration du traitement par le téduglutide, une recherche de sang occulte dans les selles doit être réalisée chez tous les enfants et adolescents. Une coloscopie/sigmoïdoscopie est nécessaire en cas de présence inexplicable de sang dans les selles. La recherche de sang occulte dans les selles doit ensuite être effectuée une fois par an chez les enfants et adolescents pendant le traitement par téduglutide.

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

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

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

On ne sait pas si le téduglutide est excrété dans le lait maternel. Chez la rate, la concentration moyenne du téduglutide dans le lait a été inférieure à 3 % de la concentration plasmatique maternelle à la suite d'une injection SC unique de 25 mg/kg. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut

être exclu. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de tédeguglutide pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables ont été enregistrés lors de 2 études cliniques contrôlées par placebo chez 109 patients présentant un SGC traités par le tédeguglutide aux doses de 0,05 mg/kg/jour et 0,10 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. Des effets indésirables sont apparus chez environ 52 % des patients traités par le tédeguglutide (contre 36 % chez ceux recevant un placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : douleurs abdominales et distension abdominale (45 %), infections des voies respiratoires (28 %) (dont rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires inférieures), nausées (26 %), réactions au site d'injection (26 %), céphalées (16 %) et vomissements (14 %). Environ 38 % des patients traités porteurs d'une stomie ont présenté des complications gastro-intestinales liées à la stomie. La majorité de ces effets indésirables a été de sévérité légère ou modérée.

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

Tous les effets indésirables identifiés depuis la commercialisation sont indiqués *en italique*.

Fréquence Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection respiratoire*	<i>Syndrome pseudo-grippal</i>		
Affections du système immunitaire				<i>Hypersensibilité</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit, surcharge liquidienne		
Affections psychiatriques		Anxiété, insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées			

Fréquence Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive		
Affections vasculaires			Syncope	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale, douleurs abdominales, nausées, vomissements	Polype colorectal, sténose du côlon, flatulences, occlusion intestinale, sténose du canal pancréatique, pancréatite [†] , sténose de l'intestin grêle	Polype de l'intestin grêle [‡]	<i>Polype gastrique</i>
Affections hépatobiliaires		Cholécystite, cholécystite aiguë		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection [§]	Œdème périphérique		<i>Rétention hydrique</i>
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Complication d'une stomie gastro-intestinale			

* Inclut les termes préférentiels suivants : rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires inférieures.

† Inclut les termes préférentiels suivants : pancréatite, *pancréatite aiguë* et pancréatite chronique.

‡ Localisations : duodénum, jéjunum et iléon.

§ Inclut les termes préférentiels suivants : hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et hémorragie au site d'injection.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des peptides, l'administration de téduglutide peut déclencher la formation d'anticorps. Selon les données combinées de deux études menées chez des adultes présentant un SGC (une étude randomisée contrôlée par placebo de 6 mois suivie d'une étude en ouvert de 24 mois), les taux de développement d'anticorps anti-téduglutide chez les patients qui recevaient une injection sous-cutanée de 0,05 mg/kg de téduglutide une fois par jour étaient de 3 % (2/60) au 3^{ème} mois, 17 % (13/77) au 6^{ème} mois, 24 % (16/67) au 12^{ème} mois, 33 % (11/33) au 24^{ème} mois et 48 % (14/29) au 30^{ème}. La formation d'anticorps n'a pas été associée à des observations cliniquement pertinentes pour la tolérance, à une réduction de l'efficacité ou à une modification des paramètres pharmacocinétiques du téduglutide.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection sont apparues chez 26 % des patients présentant un SGC traités par le téduglutide contre 5 % des patients du bras placebo. Ces réactions incluaient : hématome au site

d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et hémorragie au site d'injection (voir également rubrique 5.3). La majorité des réactions était de sévérité modérée et aucun cas n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Protéine C réactive

Des augmentations modérées du taux de protéine C réactive d'environ 25 mg/mL ont été observées au cours des sept premiers jours de traitement par le tédegutide, et les taux ont diminué de façon continue avec la poursuite des injections quotidiennes.

Après 24 semaines de traitement par le tédegutide, des patients ont présenté de faibles augmentations globales du taux de protéine C réactive, de 1,5 mg/mL en moyenne. Ces modifications n'ont pas été associées à des modifications d'autres paramètres biologiques ni à des symptômes rapportés. Il n'a pas été observé d'augmentation moyenne cliniquement significative du taux de protéine C réactive par rapport à la valeur initiale suite à un traitement au long cours par le tédegutide pendant une durée allant jusqu'à 30 mois.

Population pédiatrique

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le GLP-2 (*human glucagon-like peptide-2*) est un peptide d'origine naturelle sécrété par les cellules L de l'intestin et qui augmente le débit sanguin intestinal et portal, inhibe la sécrétion gastrique acide et

diminue la motilité intestinale. Le téduglutide est un analogue du GLP-2. Plusieurs études précliniques ont montré que le téduglutide préserve l'intégrité de la muqueuse en favorisant la réparation et la croissance normale de l'intestin par une augmentation de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes.

Effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité clinique

Population pédiatrique

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

Population pédiatrique âgée de 4 mois à moins de 12 mois

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

Étude contrôlée principale

Arrêt total de la nutrition parentérale :

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

Réduction du volume de la nutrition parentérale :

Dans l'étude contrôlée principale, sur la base des données des carnets patients, 3 (60,0 %) sujets inclus dans le bras TED et 1 (20,0 %) sujet inclus dans le bras TC ont connu une réduction d'au moins 20 %

du volume de la NP à la fin du traitement (FDT) par rapport à la valeur initiale (des données étaient manquantes pour 2 sujets du bras TC). Dans le bras TED, la variation moyenne du volume de la NP à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-21,5 \pm 28,91$ mL/kg/jour (-24,8 %). Dans le bras TC, la variation moyenne du volume de la NP à la FDT par rapport à la valeur initiale était de $-9,5 \pm 7,50$ mL/kg/jour (-16,8 %).

Réduction de l'apport calorique de la nutrition parentérale :

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

Réduction de la durée de perfusion :

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

Étude non contrôlée principale

Arrêt total de la nutrition parentérale :

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

Réduction du volume de la nutrition parentérale :

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

Réduction de l'apport calorique de la nutrition parentérale :

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

Réduction de la durée de perfusion :

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

Population pédiatrique âgée de 1 à 17 ans

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

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

Arrêt total de la nutrition parentérale

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

Réduction du volume de la nutrition parentérale

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

Réduction de l'apport calorique de la nutrition parentérale

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

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

Sur la base des données de prescription, la variation moyenne en pourcentage du volume de la nutrition entérale à la semaine 12 par rapport au volume initial dans la population ITT a été de 25,82 % ($\pm 41,59$) versus 53,65 % ($\pm 57,01$) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel. L'augmentation correspondante de l'apport calorique dans la nutrition entérale était de 58,80 % ($\pm 64,20$) versus 57,02 % ($\pm 55,25$) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel.

Réduction de la durée de perfusion

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

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

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

Arrêt total de la nutrition parentérale

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

Réduction du volume de la nutrition parentérale

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

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

Réduction de la durée de perfusion

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

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

Efficacité clinique chez les adultes

Le tédegutide a été étudié lors d'une étude multicentrique ouverte de détermination de dose d'une durée de 21 jours chez 17 patients présentant un SGC qui, assignés à un groupe de traitement sur cinq possibles, ont été traités par 0,03, 0,10 ou 0,15 mg/kg de tédegutide une fois par jour ou 0,05 ou 0,075 mg/kg deux fois par jour. Le traitement a résulté en une amélioration d'environ 750 à 1 000 mL/jour de l'absorption gastro-intestinale des liquides, avec une augmentation de celle des macronutriments et des électrolytes, une diminution de l'excrétion fécale des macronutriments et des liquides et un accroissement des adaptations structurelles et fonctionnelles majeures de la muqueuse intestinale. Les adaptations structurelles ont été transitoires et sont revenues à la situation initiale dans les trois semaines suivant l'arrêt du traitement.

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

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

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

Trente (30) des 43 patients traités par le tédegutide dans l'étude pivot ayant participé à l'étude d'extension ont achevé 30 mois de traitement au total. Chez ceux-ci, une réduction d'au moins 20 %

de l'apport parentéral a été obtenue chez 28 patients (93 %). Parmi les répondeurs de l'étude pivot ayant achevé l'étude d'extension, la réponse au tédegutide était maintenue chez 21 patients sur 22 (96 %) après une période supplémentaire de 2 ans de traitement continu.

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

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

Parmi les 12 patients non randomisés dans l'étude pivot, 6 ont achevé 24 mois de traitement par le tédegutide. La réduction moyenne de la nutrition parentérale était de 4,0 L/semaine (soit une réduction de 39,4 % par rapport à la valeur initiale : le début de l'étude d'extension) et une réduction d'au moins 20 % de l'apport parentéral a été obtenue chez 4 des 6 patients ayant achevé l'étude (66,7 %). À la fin de l'étude, une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de l'apport parentéral a été obtenue chez 3 (50 %), 2 (33 %) et 2 (33 %) patients, respectivement. L'apport parentéral a été totalement arrêté chez un patient pendant le traitement par le tédegutide.

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

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

Pharmacocinétique dans des sous-populations

Population pédiatrique

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

Sexe

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

Sujets âgés

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

Insuffisants hépatiques

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

Insuffisants rénaux

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Réactions au site d'injection

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

Cancérogenèse/mutagenèse

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

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

Toxicité sur la reproduction et le développement

Des études de toxicité du tédegutide sur les fonctions de reproduction et le développement ont été menées chez le rat et le lapin à des doses de 0, 2, 10 et 50 mg/kg/jour par voie sous-cutanée. Le

téduglutide n'a pas été associé à des effets sur la performance reproductive, à des effets *in utero* ou sur les paramètres du développement mesurés lors des études visant à évaluer la fertilité, le développement embryo-fœtal et le développement pré et postnatal. Les données pharmacocinétiques ont montré que l'exposition au téduglutide des fœtus de lapins et des jeunes rats allaités était très faible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Mannitol
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
L-histidine

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon de poudre non ouvert

18 mois

Flacon de solvant non ouvert

4 ans

Médicament reconstitué

La stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pendant 3 heures entre 20 °C et 25 °C.

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

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Solvant

Le solvant (eau stérile pour préparations injectables) ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre

Flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) gris et d'une capsule à sertir en aluminium avec disque en polypropylène bleu, contenant 5 mg de téduglutide.

Solvant

Seringue préremplie (verre de type I) avec bouchon-piston (bromobutyle) et capuchon en plastique rigide, contenant 0,5 mL de solvant.

Présentations

28 flacons de poudre avec 28 seringues préremplies de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

À usage unique uniquement.

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

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

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/25/2005/001

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Pharmadox Healthcare Ltd,
KW20A Kordin Industrial Park, Paola,
PLA3000
Malte

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7 de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Téduglutide Viatris 5 mg poudre et solvant pour solution injectable.
tédegutide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 5 mg de tédegutide. Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg de tédegutide dans 0,5 mL de solution, correspondant à une concentration de 10 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydrogénophosphate disodique heptahydraté et L-histidine.

Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable
28 flacons de poudre contenant 5 mg de tédegutide
28 seringues préremplies contenant 0,5 mL de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/25/2005/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tédeguglutide Viatris

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tédeglatide Viatris 5 mg poudre pour solution injectable.

tédeglatide

Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mg

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Solvant – Étiquette de la seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Téduglutide Viatris
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

Pour reconstitution.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tédeglatide Viatris 5 mg poudre et solvant pour solution injectable tédeglatide

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tédeglatide Viatris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tédeglatide Viatris
3. Comment utiliser Tédeglatide Viatris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tédeglatide Viatris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tédeglatide Viatris et dans quels cas est-il utilisé

Tédeglatide Viatris contient la substance active tédeglatide. Il améliore l'absorption des nutriments et des liquides dans la partie restante de votre intestin.

Tédeglatide Viatris est utilisé pour le traitement du syndrome du grêle court chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 4 mois et plus). Le syndrome du grêle court est un ensemble de troubles dus à l'inaptitude des voies digestives (intestin) à absorber les nutriments et les liquides provenant de l'alimentation. Il est souvent dû à l'ablation chirurgicale de tout ou partie de l'intestin grêle (petit intestin).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tédeglatide Viatris

N'utilisez jamais Tédeglatide Viatris :

- si vous êtes allergique au tédeglatide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou à des traces de tétracycline.
- si un cancer vous a été diagnostiqué ou est suspecté.
- si vous avez souffert d'un cancer des voies digestives, y compris du foie, de la vésicule biliaire ou des voies biliaires, et du pancréas, au cours des cinq dernières années.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Tédeglatide Viatris :

- si votre fonction hépatique est sévèrement diminuée. Votre médecin en tiendra compte en vous prescrivant ce médicament.
- si vous souffrez de certaines maladies cardiovasculaires (maladies du cœur et/ou des vaisseaux), par exemple une tension artérielle élevée (hypertension) ou une faiblesse du cœur (insuffisance cardiaque). Les signes et symptômes sont une prise de poids subite, un gonflement du visage, un gonflement des chevilles et/ou un essoufflement.

- si vous avez une autre maladie instable. Votre médecin en tiendra compte en vous prescrivant ce médicament.
- si votre fonction rénale est diminuée. Votre médecin pourra alors vous prescrire une plus faible dose de ce médicament.

Au début et pendant le traitement par Téduglutide Viatris, votre médecin pourra ajuster la quantité de liquides intraveineux ou de nutrition parentérale que vous recevez.

Bilans médicaux avant et pendant le traitement par Téduglutide Viatris

Avant que vous ne commenciez votre traitement par Téduglutide Viatris, votre médecin devra réaliser une coloscopie (examen permettant d'examiner l'intérieur de votre côlon et de votre rectum) pour rechercher la présence de polypes (petites excroissances anormales) et les enlever. Il est recommandé que votre médecin réalise cet examen une fois par an au cours des 2 premières années qui suivent le début du traitement, puis au moins une fois tous les cinq ans. Si des polypes sont décelés avant ou pendant votre traitement par Téduglutide Viatris, votre médecin décidera si vous pouvez recevoir ou continuer à recevoir ce médicament. Vous ne devez pas être traité(e) par Téduglutide Viatris si un cancer est détecté durant votre coloscopie. Le médecin surveillera vos liquides corporels et électrolytes, car un déséquilibre pourrait entraîner une surcharge liquidienne ou une déshydratation.

Votre médecin prendra des précautions particulières et contrôlera la fonction de votre intestin grêle et vous surveillera pour détecter des signes et symptômes indiquant des problèmes de vésicule biliaire, de voies biliaires et de pancréas.

Enfants et adolescents

Bilans médicaux avant et pendant le traitement par Téduglutide Viatris

Avant le début du traitement par Téduglutide Viatris, un test sera effectué pour rechercher la présence de sang dans les selles. Une coloscopie (examen permettant d'examiner l'intérieur du côlon et du rectum pour rechercher la présence de polypes [petites excroissances anormales] et les enlever) sera également réalisée en cas de présence inexplicable de sang dans les selles. Si des polypes sont décelés avant le traitement par Téduglutide Viatris, votre médecin décidera si votre enfant peut recevoir ce médicament.

Téduglutide Viatris ne doit pas être utilisé si un cancer est détecté durant la coloscopie. Votre médecin effectuera par la suite d'autres coloscopies si votre enfant poursuit le traitement par Téduglutide Viatris. Le médecin surveillera les liquides corporels et électrolytes de votre enfant, car un déséquilibre pourrait entraîner une surcharge liquidienne ou une déshydratation.

Enfants âgés de plus de 4 mois et moins d'un an

Téduglutide Viatris ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de plus de 4 mois et moins d'un an. Le médecin de votre enfant pourra lui prescrire un médicament contenant du téduuglutide à un dosage plus faible qui pourra être dosé de façon plus précise.

Enfants âgés de moins de 4 mois

Le téduuglutide ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 4 mois car il existe des données limitées concernant l'utilisation du téduuglutide dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Téduglutide Viatris

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Téduglutide Viatris peut modifier la façon dont d'autres médicaments sont absorbés par l'intestin et donc leur efficacité. Votre médecin pourra être amené à changer la dose d'autres médicaments que vous prenez.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, l'utilisation de Téduglutide Viatris n'est pas recommandée.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si cela vous arrive, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine tant que vous ne vous sentez pas mieux.

Téduglutide Viatris contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Téduglutide Viatris ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Posologie

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

Votre médecin choisira la dose qui vous convient selon votre poids corporel. Il/elle vous indiquera quelle est la dose à injecter. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Téduglutide Viatris peut être utilisé chez les enfants et les adolescents (âgés de 4 mois et plus). Veillez à utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Comment utiliser Téduglutide Viatris

Téduglutide Viatris est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée) une fois par jour. L'injection peut être effectuée par vous-même ou par une autre personne, par exemple votre médecin, son assistant(e) ou votre infirmier/ère à domicile. Si vous-même ou votre soignant effectuez l'injection, vous ou votre soignant devez avoir été correctement entraînés à le faire par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Vous trouverez des instructions détaillées pour les injections à la fin de cette notice.

Chaque fois que vous ou votre enfant recevez une dose de Téduglutide Viatris, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de maintenir la traçabilité des lots utilisés.

Si vous avez utilisé plus de Téduglutide Viatris que vous n'auriez dû

Si vous avez injecté une dose de Téduglutide Viatris plus élevée que celle prescrite par votre médecin, vous devez contacter votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Téduglutide Viatris

Si vous oubliez une injection de ce médicament (ou si vous ne pouvez pas l'injecter au moment habituel), effectuez l'injection dès que possible le même jour. N'effectuez jamais plus d'une injection le même jour. N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'utiliser.

Si vous arrêtez d'utiliser Téduglutide Viatris

Continuez à utiliser ce médicament tant que votre médecin vous le prescrit. Ne cessez pas d'utiliser ce médicament sans consulter votre médecin, car un arrêt brutal peut provoquer des modifications de votre équilibre liquidiens.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez immédiatement un médecin si l'un quelconque des effets indésirables survient :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Insuffisance cardiaque congestive. Si vous ressentez une fatigue ou un essoufflement ou si vous constatez un gonflement de vos chevilles ou de vos jambes ou du visage, consultez votre médecin.
- Inflammation du pancréas (pancréatite). Si vous présentez des douleurs abdominales intenses et de la fièvre, consultez votre médecin ou rendez-vous dans un service des urgences.
- Occlusion intestinale (obstruction de l'intestin). Si vous présentez des douleurs abdominales intenses, des vomissements et une constipation, consultez votre médecin ou rendez-vous dans un service des urgences.
- Réduction de l'écoulement de la bile provenant de la vésicule biliaire et/ou inflammation de la vésicule biliaire. Si vous présentez un jaunissement de la peau et du blanc des yeux, des démangeaisons, des urines sombres et des selles claires ou une douleur dans la partie supérieure droite ou au milieu de l'abdomen, consultez votre médecin ou rendez-vous dans un service des urgences.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 100) :

- Évanouissement. Si votre rythme cardiaque et votre respiration sont normaux, et si vous reprenez conscience rapidement après cet évanouissement, parlez-en à votre médecin. Dans les autres cas, demandez immédiatement de l'aide.

D'autres effets indésirables sont les suivants :

Très fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Infection des voies respiratoires (toute infection des sinus, de la gorge, des voies respiratoires ou des poumons)
- Maux de tête
- Douleurs abdominales, ballonnements, nausées, gonflement d'une stomie (ouverture artificielle pour l'élimination des selles), vomissements
- Rougeur, douleur ou gonflement au site de l'injection.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Grippe ou syndrome pseudo-grippal
- Diminution de l'appétit
- Gonflement des mains et/ou des pieds
- Difficultés à dormir, anxiété
- Toux, essoufflement
- Polypes (petites excroissances anormales) dans le gros intestin
- Gaz (flatulences)
- Rétrécissement ou obstruction du canal pancréatique, pouvant provoquer une inflammation du pancréas
- Inflammation de la vésicule biliaire.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 100) :

- Polypes (petites excroissances anormales) dans l'intestin grêle.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Réaction allergique (hypersensibilité)
- Rétention hydrique (rétention d'eau)
- Polypes (petites excroissances anormales) dans l'estomac.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

En général, les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont comparables à ceux observés chez les adultes.

Il existe des données limitées chez les enfants âgés de moins de 4 mois.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Téduglutide Viatris

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, le flacon et la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Poudre

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Solvant

Le solvant ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Cependant, la stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pendant 3 heures entre 20 °C et 25 °C.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Jetez toutes les aiguilles et seringues dans un collecteur d'aiguilles.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Téduglutide Viatris

- La substance active est le téduglutide. Un flacon de poudre contient 5 mg de téduglutide. Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg de téduglutide dans 0,5 mL de solution, correspondant à une concentration de 10 mg/mL.
- Les autres composants sont : mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydrogénophosphate disodique heptahydraté et L-histidine.
- Le solvant contient de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Téduglutide Viatris et contenu de l'emballage extérieur

Téduglutide Viatris est une poudre et un solvant pour solution injectable (5 mg de téduglutide en flacon, 0,5 mL de solvant en seringue préremplie).

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

Tédegutide Viatris est présenté en boîtes de 28 flacons de poudre avec 28 seringues préremplies.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

Fabricant

Pharmadox Healthcare Ltd,
KW20A Kordin Industrial Park, Paola,
PLA3000
Malte

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

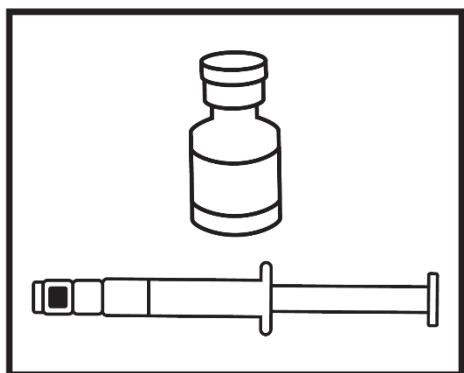
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Instructions pour la préparation et l'injection de Téduglutide Viatris

Informations importantes :

- Veuillez lire la notice avant d'utiliser Téduglutide Viatris.
- Téduglutide Viatris doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée).
- N'injectez pas Téduglutide Viatris dans une veine (injection intraveineuse) ou dans un muscle (injection intramusculaire).
- Conservez Téduglutide Viatris hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas Téduglutide Viatris après la date de péremption indiquée sur la boîte, le flacon et la seringue préremplie. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- D'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Cependant, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 3 heures entre 20 °C et 25 °C.
- N'utilisez pas Téduglutide Viatris si vous remarquez que la solution est trouble ou qu'elle contient des particules.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.
- Jetez les aiguilles et seringues dans un collecteur d'aiguilles.



Contenu de la boîte :

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

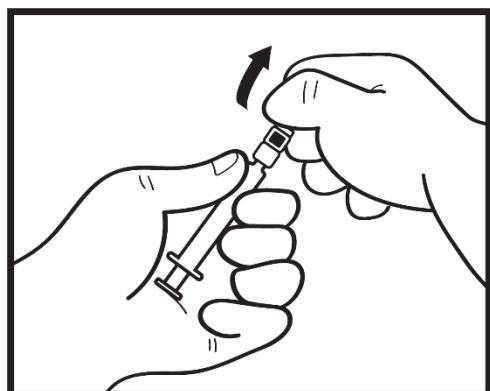
Matériel nécessaire mais non inclus dans la boîte :

- Aiguilles pour reconstitution (taille 22 G, longueur 1½" [0,7 x 40 mm])
- Seringues pour injection de 0,5 mL ou 1 mL (avec graduations de 0,02 mL ou inférieures). **Pour les enfants, une seringue pour injection de 0,5 mL (ou d'un volume inférieur) peut être utilisée.**
- Aiguilles fines pour injection sous-cutanée (par exemple 26 G, longueur 5/8" [0,45 x 16 mm], ou aiguilles plus petites pour les enfants, le cas échéant)
- Lingettes imbibées d'alcool
- Tampons imbibés d'alcool
- Récipient résistant aux perforations pour l'élimination en toute sécurité des seringues et aiguilles usagées

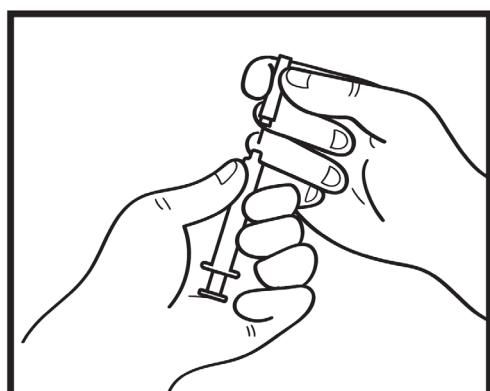
REMARQUE : Avant de commencer, assurez-vous d'avoir une surface de travail propre et de vous être lavé les mains.

1. Assemblez la seringue préremplie

Quand tous les éléments sont prêts, vous devez assembler la seringue préremplie. La procédure suivante indique comment faire :



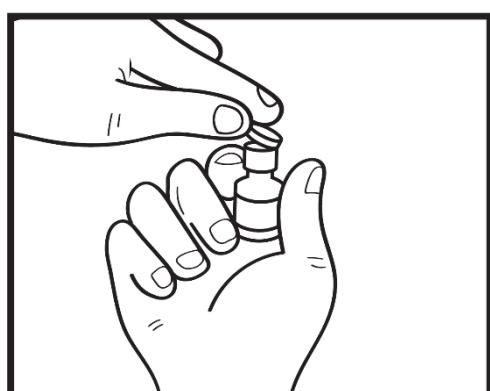
- 1.1 Prenez la seringue préremplie de solvant et détachez la partie supérieure du capuchon en plastique blanc de la seringue préremplie afin de pouvoir fixer l'aiguille pour reconstitution.



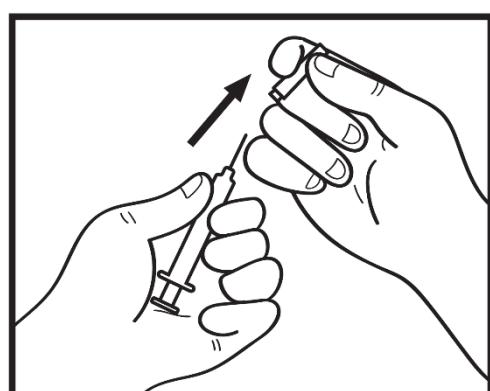
- 1.2 Fixez l'aiguille pour reconstitution (22 G 1½" [0,7 x 40 mm]) à la seringue préremplie assemblée en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.

2. Dissolvez la poudre

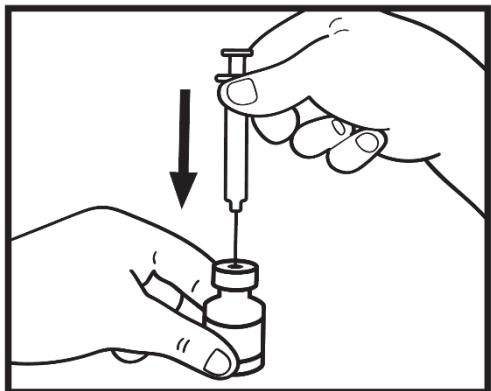
Vous êtes maintenant prêt(e) à dissoudre la poudre au moyen du solvant.



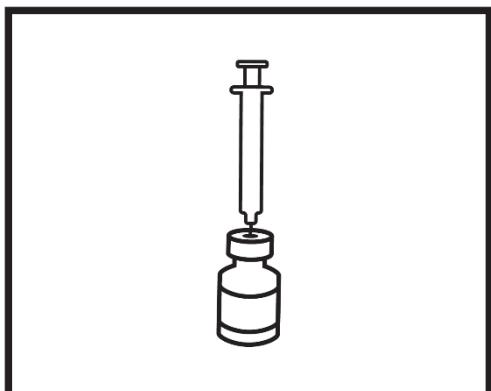
- 2.1 Enlevez la capsule bleue du flacon de poudre en la soulevant, essuyez le haut du flacon avec une lingette imbibée d'alcool et laissez sécher. Ne touchez pas le haut du flacon.



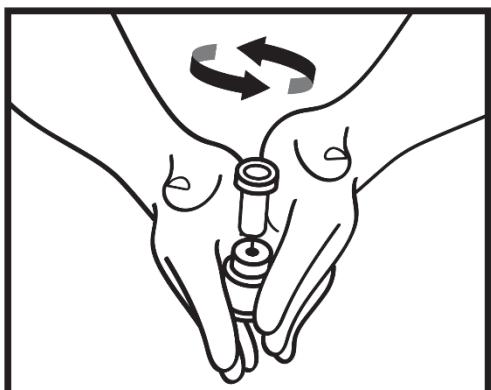
- 2.2 Enlevez le capuchon de l'aiguille pour reconstitution fixée sur la seringue préremplie de solvant sans toucher la pointe de l'aiguille.



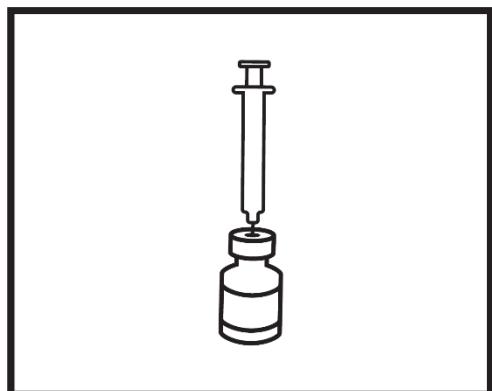
2.3 Prenez le flacon de poudre, insérez l'aiguille pour reconstitution fixée sur la seringue au centre du bouchon en caoutchouc et appuyez délicatement sur le piston jusqu'au bout pour injecter la totalité du solvant dans le flacon.



2.4 Laissez l'aiguille pour reconstitution et la seringue vide dans le flacon. Laissez le flacon reposer pendant environ 30 secondes.



2.5 Faites tourner délicatement le flacon entre vos paumes pendant environ 15 secondes, puis retournez-le délicatement tête en bas une seule fois avec l'aiguille pour reconstitution et la seringue vide toujours dans le flacon.



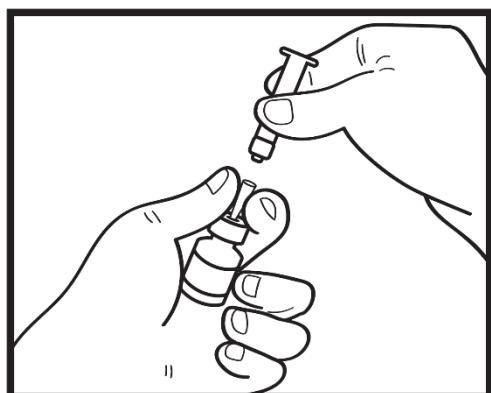
2.6 Laissez le flacon reposer pendant environ deux minutes.

- 2.7 Examinez le flacon pour vérifier que toute la poudre est dissoute. S'il reste de la poudre non dissoute, 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.

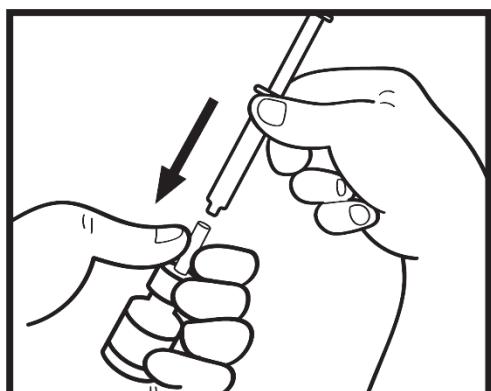
REMARQUE : La solution finale doit être limpide. Si la solution est trouble ou contient des particules, ne l'injectez pas.

REMARQUE : Une fois préparée la solution doit être utilisée immédiatement. Elle doit être conservée à une température ne dépassant pas 20 °C à 25 °C, et sa durée maximale de conservation est de 3 heures.

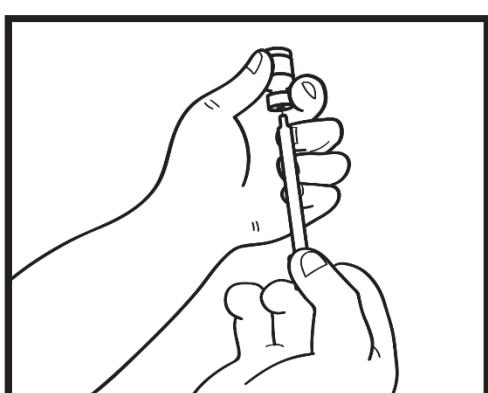
3. Préparez la seringue pour injection



- 3.1 Retirez la seringue pour reconstitution de l'aiguille pour reconstitution qui est toujours dans le flacon et jetez la seringue pour reconstitution.

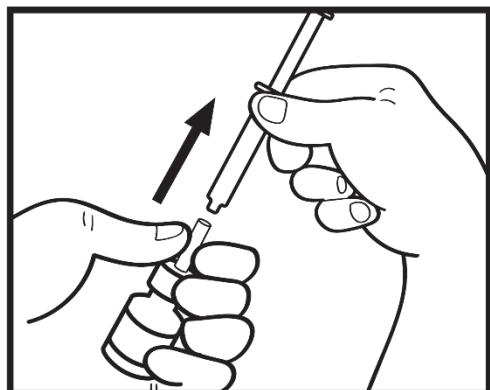


- 3.2 Prenez la seringue pour injection et attachez-la à l'aiguille pour reconstitution qui est toujours dans le flacon.

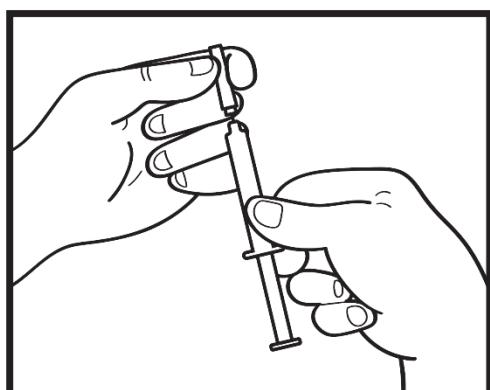


- 3.3 Retournez le flacon tête en bas, faites glisser la pointe de l'aiguille pour reconstitution vers le bouchon et laissez la totalité de la solution remplir la seringue en tirant délicatement le piston.

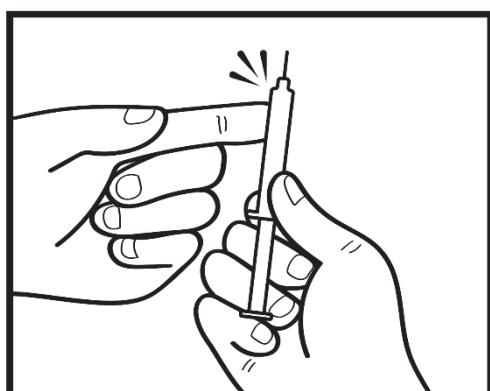
REMARQUE : Si votre médecin vous a dit que deux flacons vous étaient nécessaires, préparez une seconde seringue préremplie et un second flacon de poudre, comme il est expliqué aux étapes principales 1 et 2. Prélevez la solution contenue dans le second flacon dans la même seringue pour injection en répétant l'étape principale 3.



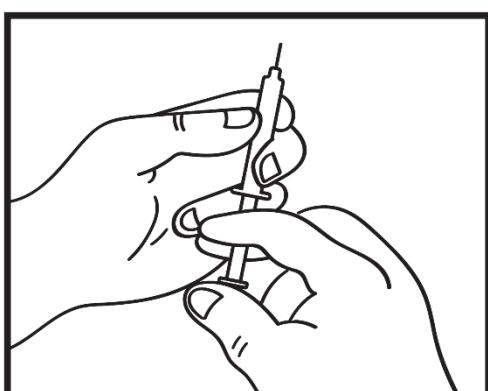
- 3.4 Retirez la seringue pour injection de l'aiguille pour reconstitution en laissant l'aiguille dans le flacon. Jetez le flacon contenant l'aiguille pour reconstitution dans le collecteur d'aiguilles.



- 3.5 Prenez l'aiguille pour injection, mais ne retirez pas le capuchon de l'aiguille en plastique. Attachez l'aiguille à la seringue pour injection qui contient le médicament.

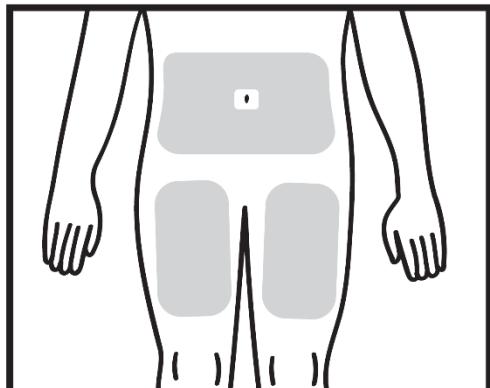


- 3.6 Vérifiez l'absence de bulles d'air. Si des bulles d'air sont présentes, tapotez délicatement la seringue jusqu'à ce qu'elles montent vers le haut. Puis expulsez l'air en appuyant délicatement sur le piston.



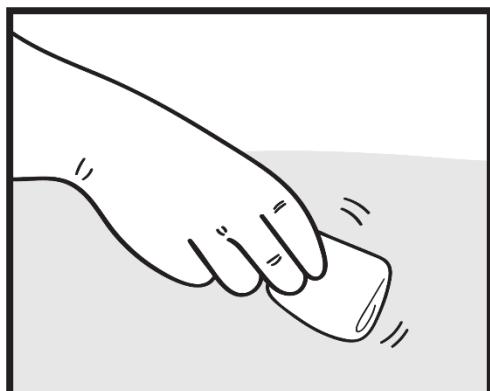
- 3.7 Votre dose en mL a été calculée par le médecin. Avec le capuchon toujours sur l'aiguille, expulsez tout volume en excès de la seringue jusqu'à ce que la graduation correspondant à votre dose soit atteinte.

4. Injectez la solution

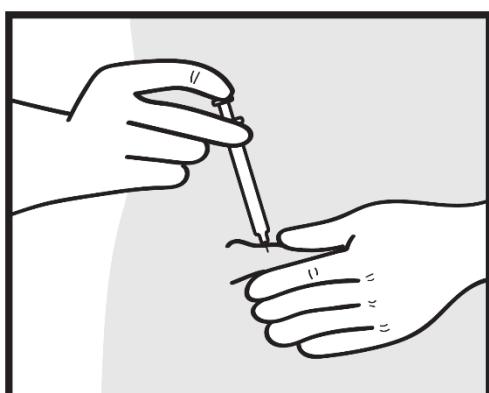


- 4.1 Trouvez une zone de votre ventre, ou, en cas de douleur ou de durcissement des tissus de votre ventre, une zone de votre cuisse où il vous sera facile d'effectuer l'injection (voir l'illustration).

REMARQUE : N'utilisez pas la même zone tous les jours pour chaque injection, mais alternez les sites (utilisez le haut et le bas et les côtés gauche et droit de votre ventre) pour éviter tout inconfort. Évitez les zones inflammatoires, gonflées ou cicatricielles, et celles où un grain de beauté, une tache de naissance ou une autre lésion est présent(e).



- 4.2 Nettoyez la peau du site prévu pour l'injection avec un tampon imbibé d'alcool, d'un mouvement circulaire de l'intérieur vers l'extérieur. Laissez la peau sécher à l'air.



- 4.3 Retirez le capuchon en plastique de l'aiguille de la seringue pour injection préparée. D'une main, pincez délicatement la peau nettoyée au site d'injection. De l'autre main, tenez la seringue comme s'il s'agissait d'un stylo. Inclinez votre poignet en arrière et insérez rapidement l'aiguille à un angle de 45°.

- 4.4 Tirez légèrement le piston vers l'arrière. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et remplacez-la sur la seringue pour injection par une aiguille propre de même taille. Vous pouvez toujours injecter la solution présente dans la seringue. Essayez d'effectuer l'injection dans une autre zone de peau nettoyée.
- 4.5 Injectez la solution lentement en appuyant sur le piston sans à-coup jusqu'à ce que la totalité du médicament soit injectée et que la seringue soit vide.
- 4.6 Retirez l'aiguille de la peau en tirant tout droit et jetez la seringue avec l'aiguille attachée dans le collecteur d'aiguilles. Un petit saignement peut se produire. Si nécessaire, appuyez

doucement sur le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool ou une compresse de gaze 2 x 2 jusqu'à l'arrêt du saignement.

- 4.7 Jetez toutes les aiguilles et les seringues dans un collecteur d'aiguilles ou dans un récipient à parois dures (par exemple, une bouteille de détergent munie d'un bouchon à vis). Ce récipient doit résister aux perforations (en haut et sur les côtés). Si vous avez besoin d'un collecteur d'aiguilles, contactez votre médecin.