

## MENTIONS LEGALES

### REVESTIVE 1,25 MG, POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE

### REVESTIVE 5 MG, POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE

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

**1. Dénomination du médicament :** Revestive 1,25 mg poudre et solvant pour solution injectable • Revestive 5 mg poudre et solvant pour solution injectable.

**2. Composition qualitative et quantitative :** Un flacon de poudre contient 1,25 mg de teduglutide\*. Après reconstitution, chaque flacon contient 1,25 mg de teduglutide dans 0,5 mL de solution, correspondant à une concentration de 2,5 mg/mL. • Un flacon de poudre contient 5 mg de teduglutide\*. Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg de teduglutide dans 0,5 mL de solution, correspondant à une concentration de 10 mg/mL. \*Le teduglutide est un analogue du glucagon-like peptide-2 (GLP-2) produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. Forme pharmaceutique :** Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est blanche et le solvant est limpide et incolore.

**4. Informations cliniques :**

**4.1. Indications thérapeutiques :** Revestive est indiqué dans le traitement des patients âgés d'un an 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 (Revestive 5 mg) :** La dose recommandée de Revestive est de 0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour. Les volumes à injecter en fonction du poids corporel sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. En raison de l'hétérogénéité de la population de patients atteints de SGC, une diminution progressive de la dose sous étroite surveillance peut être envisagée chez certains patients pour optimiser la tolérance du traitement. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être injectée dès que possible le même jour. L'effet du traitement doit être évalué après 6 mois. Des données limitées issues d'études cliniques ont montré que le délai d'obtention de la réponse au traitement peut être plus long chez certains patients (c'est-à-dire les patients ayant toujours le côlon en continuité ou l'iléon distal/terminal) ; en l'absence d'amélioration globale après 12 mois, la nécessité de la poursuite du traitement doit être reconsidérée. Un traitement continu est recommandé pour les patients chez lesquels la nutrition parentérale a été arrêtée.

Tableau 1

Poids corporel	Revestive 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) (Revestive 1,25 mg et 5 mg) :**

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du SGC chez les patients pédiatriques. Pour les patients ayant un poids > 20 kg, le flacon du dosage à 5 mg doit être utilisé. Un flacon du dosage à 1,25 mg est également disponible pour l'usage pédiatrique (patients pesant moins de 20 kg).

La dose recommandée de Revestive chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) est la même que chez les adultes (0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour). Le volume à injecter en fonction du poids corporel en cas d'utilisation du flacon du dosage à 1,25 mg est présenté dans le tableau 2 ci-dessus.

Tableau 2 (Revestive 1,25 mg)

Poids corporel	Revestive 1,25 mg Volume à injecter
5 à 6 kg	0,10 mL
7 à 8 kg	0,14 mL
9 à 10 kg	0,18 mL
11 à 12 kg	0,22 mL
13 à 14 kg	0,26 mL
15 à 16 kg	0,30 mL
17 à 18 kg	0,34 mL
19 à 20 kg	0,38 mL
> 20 kg	Utiliser le flacon du dosage à 5 mg

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 3 ci-dessous.

Tableau 3 (Revestive 5 mg)

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

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être injectée dès que possible le même jour. Une durée de traitement de 12 semaines est recommandée, après laquelle l'effet du traitement doit être évalué. Il n'existe pas de données chez les patients pédiatriques après 12 semaines. La sécurité et l'efficacité de Revestive chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **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 adultes et pédiatriques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, sur la base d'une étude menée chez des sujets adultes au stade B de Child-Pugh. Revestive n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Mode d'administration :** La solution reconstituée doit être administrée par injection sous-cutanée une fois par jour en alternant les sites entre les quatre quadrants de l'abdomen. La cuisse peut également être utilisée si l'injection dans l'abdomen est difficile en raison d'une douleur, de cicatrices ou d'une induration des tissus. Revestive ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

**4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à des traces de résidus de tétracycline. Cancer actif ou suspecté. Antécédents de cancer de l'appareil gastro-intestinal, y compris du système hépatobiliaire et du pancréas, au cours des cinq dernières années.

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Lors de chaque administration de Revestive à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de maintenir la traçabilité du lot utilisé pour le patient. *Adultes : Polypes colorectaux :* Une coloscopie avec exérèse des polypes doit être effectuée au moment de l'instauration du traitement par Revestive. Des coloscopies (ou autres examens d'imagerie) de contrôle une fois par an sont recommandées au cours des 2 premières années de traitement par Revestive. Des coloscopies sont recommandées par la suite au moins tous les cinq ans. Une évaluation individuelle visant à déterminer si un accroissement de la fréquence de la surveillance est nécessaire doit être réalisée sur la base des caractéristiques du patient (par exemple âge, maladie sous-jacente). Voir également rubrique 5.1. En cas d'identification d'un polype, il est recommandé

d'observer les recommandations actuelles pour la surveillance des polypes. En cas de tumeur maligne, le traitement par Revestive doit être arrêté (voir rubrique 4.3). Néoplasie gastro-intestinale, y compris du système hépatobiliaire : Lors d'une étude de cancérogenèse chez le rat, des tumeurs bénignes ont été observées dans l'intestin grêle et les voies biliaires extrahépatiques. Ces observations n'ont pas été confirmées lors d'études cliniques d'une durée de plus d'un an. Si une tumeur maligne est détectée, elle doit être réséquée. En cas de tumeur maligne, le traitement par Revestive doit être arrêté (voir rubriques 4.3 et 5.3). Vésicule biliaire et voies biliaires : Des cas de cholécystite, de cholangite et de lithiase biliaire ont été rapportés lors des études cliniques. En cas de symptômes liés à la vésicule biliaire ou aux voies biliaires, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée. Affections pancréatiques : Des événements indésirables pancréatiques, tels qu'une pancréatite chronique ou aiguë, une sténose du canal pancréatique et une augmentation de l'amylasémie et de la lipasémie, ont été rapportés lors des études cliniques. En cas de pancréatite, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée. Surveillance de l'intestin grêle, de la vésicule, des voies biliaires et du pancréas : Les patients souffrant de SGC doivent être tenus sous observation étroite conformément aux recommandations de bonnes pratiques cliniques. Cela comporte habituellement une surveillance de la fonction de l'intestin grêle, de la vésicule biliaire, des voies biliaires, et du pancréas, pour détecter des signes ou symptômes, et éventuellement d'autres analyses biologiques et examens d'imagerie s'ils sont indiqués. Occlusion intestinale : Des cas d'occlusion intestinale ont été rapportés lors des études cliniques. En cas d'occlusion intestinale récurrente, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée. Surcharge liquidienne : 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, d'œdème des chevilles et/ou de dyspnée. En règle générale, une surcharge liquidienne peut être prévenue par l'évaluation adéquate et en temps utile des besoins en nutrition parentérale. Cette évaluation doit être plus fréquente durant les premiers mois du traitement. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés dans les études cliniques. En cas d'aggravation significative de l'affection cardiovasculaire, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée. Gestion hydrique pendant le traitement par Revestive : Chez les patients recevant Revestive, l'apport parentéral doit être diminué avec précaution et ne doit pas être interrompu brutalement. L'état hydrique du patient doit être évalué après la diminution de l'apport parentéral et l'ajustement correspondant doit être effectué si nécessaire. Médicaments concomitants : Les patients recevant des médicaments concomitants par voie orale nécessitant une adaptation de la dose ou à marge thérapeutique étroite doivent être étroitement surveillés en raison de la possibilité d'augmentation de l'absorption (voir rubrique 4.5). Situations cliniques particulières : Revestive n'a pas été étudié chez des patients présentant des maladies concomitantes sévères cliniquement instables (par exemple cardiovasculaires, respiratoires, rénales, infectieuses, endocriniennes, hépatiques ou neurologiques) ou ayant des antécédents de cancer au cours des cinq dernières années (voir rubrique 4.3). Revestive doit être prescrit avec prudence dans ces cas. Insuffisance hépatique : Revestive n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les données provenant de son administration à des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ne suggèrent pas la nécessité d'une restriction d'utilisation. Arrêt du traitement : En raison du risque de déshydratation, l'arrêt du traitement par Revestive doit être géré avec soin. Population pédiatrique : Voir également les précautions générales chez les adultes dans cette rubrique. Polypes colorectaux/néoplasies. Avant l'instauration du traitement par Revestive, une recherche de sang occulte dans les selles

doit être réalisée chez tous les enfants et adolescents. Le test doit ensuite être effectué une fois par an pendant le traitement par Revestive. Avant l'instauration du traitement par Revestive, une coloscopie/sigmoïdoscopie doit être réalisée chez les enfants et adolescents âgés de 12 ans et plus, sauf si elle a été effectuée au cours de l'année précédente. L'examen doit également être effectué chez les enfants âgés de moins de 12 ans en cas de présence inexplicquée de sang dans les selles. Une coloscopie est recommandée chez tous les enfants et adolescents après un an de traitement, puis au moins tous les cinq ans lors du traitement continu par Revestive.

**Excipients.** Revestive contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Revestive doit être administré avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la tétracycline (voir rubrique 4.3).

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

**4.6. Fertilité, grossesse et allaitement :**

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

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

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

**4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Revestive a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire de la bicyclette et à utiliser des machines. Des cas de syncope ont toutefois été rapportés lors des études cliniques (voir rubrique 4.8). Des troubles de ce type peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire de la bicyclette ou 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 adultes présentant un SGC traités par le teduglutide aux doses de 0,05 mg/kg/jour et 0,10 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. Des effets indésirables sont apparus chez environ 52 % des patients traités par le teduglutide (contre 36 % chez ceux recevant un placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : douleurs abdominales et distension abdominale (45 %), infections des voies respiratoires (28 %) (dont rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires inférieures), nausées (26 %), réactions au site d'injection (26 %), céphalées (16 %), et vomissements (14 %). Environ 38 % des patients traités porteurs d'une stomie ont présenté des complications gastro-intestinales liées à la stomie. La majorité de ces effets indésirables a été de sévérité légère ou modérée. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez des patients exposés à 0,05 mg/kg/jour de teduglutide pendant une durée allant jusqu'à 30 mois dans une étude de suivi à long terme en ouvert.

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

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

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

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

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

Description d'effets indésirables sélectionnés : Immunogénicité : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des peptides, l'administration de Revestive peut déclencher la formation d'anticorps. Selon les données combinées de deux études menées chez des adultes présentant un SGC (une étude randomisée contrôlée par placebo de 6 mois suivie d'une étude en ouvert de 24 mois), les taux de développement d'anticorps anti-teduglutide chez les patients qui recevaient une injection sous-cutanée de 0,05 mg/kg de teduglutide une fois par jour étaient de 3 % (2/60) au mois 3, 17 % (13/77) au mois 6, 24 % (16/67) au mois 12, 33 % (11/33) au mois 24 et 48 % (14/29) au mois 30. Dans les études de phase III menées chez des patients présentant un SGC qui ont reçu le teduglutide pendant 2 ans, ou plus, 28 % des patients ont développé des anticorps anti-protéines d'*E.coli* (protéines résiduelles des cellules hôtes provenant du procédé de fabrication). La formation d'anticorps n'a pas été associée à des observations cliniquement pertinentes pour la tolérance, à une réduction de l'efficacité ou à une modification des paramètres pharmacocinétiques de Revestive. Réactions au site d'injection : Des réactions au site d'injection sont apparues chez 26 % des patients présentant un SGC traités par le teduglutide contre 5 % des patients du bras placebo. Ces réactions incluaient : hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et hémorragie au site d'injection (voir également rubrique 5.3). La majorité des réactions était de sévérité modérée et aucun cas n'a entraîné l'arrêt du traitement. Protéine C-réactive : Des augmentations modérées du taux de protéine C réactive d'environ 25 mg/ml ont été observées au cours des sept premiers jours de traitement par le teduglutide, et les taux ont diminué de façon continue avec la poursuite des injections quotidiennes. Après 24 semaines de traitement par le teduglutide, des patients ont présenté de faibles augmentations globales du taux de protéine C-réactive, de 1,5 mg/ml en moyenne. Ces modifications n'ont pas été associées à des modifications d'autres paramètres biologiques ni à des symptômes rapportés. Il n'a pas été observé d'augmentation moyenne cliniquement significative du taux de protéine C réactive par rapport à la valeur initiale suite à un traitement au long cours par le teduglutide pendant une durée allant jusqu'à 30 mois. Population pédiatrique : Dans une étude clinique achevée, 37 enfants et adolescents (âgés de 1 à 14 ans) ont été inclus et traités par le teduglutide pendant une durée de 12 semaines. Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison d'un événement indésirable. Globalement, le profil de sécurité du teduglutide chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) a été comparable à celui observé chez les adultes. Les événements suivants ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes : fatigue (très fréquent), défécation douloureuse (très fréquent) et sensations vertigineuses (fréquent). Cependant, la base de données de sécurité chez les enfants et les adolescents est limitée. Les données de sécurité à long terme ne sont pas encore disponibles pour cette population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins d'un an. 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 : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). **4.9. Surdosage** : La dose maximale de teduglutide étudiée durant le développement clinique a été de 86 mg/jour pendant huit jours. Aucun effet indésirable systémique inattendu n'a été observé (voir rubrique 4.8). En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé par un professionnel de santé. **5. Propriétés pharmacologiques** : **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour l'appareil digestif et le métabolisme, médicaments divers pour l'appareil digestif et le métabolisme, REVESTIVE, poudre et solvant pour solution injectable – ML061118 - EXA/FR//1298

code ATC : A16AX08. Mécanisme d'action : Le GLP-2 (human glucagon-like peptide 2) est un peptide d'origine naturelle secrété par les cellules L de l'intestin et qui augmente le débit sanguin intestinal et portal, inhibe la sécrétion gastrique acide et diminue la motilité intestinale. Le teduglutide est un analogue du GLP-2. Plusieurs études précliniques ont montré que le teduglutide préserve l'intégrité de la muqueuse en favorisant la réparation et la croissance normale de l'intestin par une augmentation de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes. Effets pharmacodynamiques : Comme le GLP-2, le teduglutide est une chaîne formée de 33 acides aminés, avec la substitution d'un acide aminé, l'alanine par la glycine, en deuxième position de l'extrémité N-terminale. Cette substitution d'un seul acide aminé par rapport au GLP-2 d'origine naturelle confère une résistance à la dégradation *in vivo* par l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), ce qui entraîne un allongement de la demi-vie. Teduglutide augmente la hauteur des villosités et la profondeur des cryptes de l'épithélium intestinal. Sur la base des observations des études précliniques (voir rubriques 4.4 et 5.3) et du mécanisme d'action proposé se composant d'effets trophiques sur la muqueuse intestinale, il paraît exister un risque de développement de néoplasies de l'intestin grêle et/ou du côlon. Les études cliniques menées n'ont pu exclure ou confirmer une telle augmentation du risque. Plusieurs cas de polypes colorectaux bénins sont survenus durant les études, mais leur fréquence n'a pas été plus élevée comparativement aux patients recevant un placebo. Outre la nécessité d'une coloscopie avec ablation des polypes au moment de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4), la nécessité d'une augmentation de la fréquence de la surveillance doit être déterminée chez chaque patient sur la base de ses caractéristiques (âge et maladie sous-jacente, antécédents de polypes, etc.). Efficacité clinique : Population pédiatrique : Le teduglutide a été étudié dans une étude clinique en ouvert de 12 semaines menée chez 42 enfants et adolescents âgés de 1 an à 14 ans présentant un SGC qui étaient dépendants de la nutrition parentérale. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du teduglutide par rapport au traitement conventionnel. Trois (3) doses de teduglutide, 0,0125 mg/kg par jour (n = 8), 0,025 mg/kg par jour (n = 14) et 0,05 mg/kg par jour (n = 15) ont été évaluées pendant 12 semaines. Cinq (5) patients ont été inclus dans une cohorte recevant un traitement conventionnel. Arrêt total de la nutrition parentérale : La nutrition parentérale avait été totalement arrêtée à la semaine 12 chez trois patients (3/15, 20 %) recevant la dose de teduglutide recommandée. Après une période de sevrage de 4 semaines, l'apport parentéral a été réinstauré chez deux de ces patients. Réduction du volume de la nutrition parentérale : La réduction moyenne du volume de la nutrition parentérale à la semaine 12 par rapport au volume initial dans la population ITT, sur la base des données de prescription par le médecin, a été de -2,57 ( $\pm$  3,56) L/semaine, soit une diminution moyenne de -39,11 % ( $\pm$  40,79) *versus* 0,43 ( $\pm$  0,75) L/semaine, soit une augmentation de 7,38 % ( $\pm$  12,76) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel. À la semaine 16 (4 semaines après la fin du traitement), les réductions du volume de la nutrition parentérale étaient encore évidentes, mais inférieures à celles observées à la semaine 12 lorsque les patients recevaient toujours le teduglutide (diminution moyenne de -31,80 % ( $\pm$  39,26) par rapport à une augmentation de 3,92 % ( $\pm$  16,62) dans le groupe de traitement conventionnel. Réduction de l'apport calorique dans 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 dans 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 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 : 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. À la

REVESTIVE, poudre et solvant pour solution injectable – ML061118 - EXA/FR//1298



semaine 16, une augmentation du volume de la nutrition entérale a été observée dans les deux cohortes recevant le teduglutide et le traitement conventionnel. *Augmentation de l'apport calorique dans la nutrition entérale* : Les augmentations du volume de la nutrition entérale correspondaient aux augmentations de l'apport calorique dans la nutrition entérale, qui étaient les plus élevées à la dose recommandée. À la semaine 12 dans la population ITT, l'augmentation en pourcentage par rapport à la valeur initiale de l'apport calorique prescrit dans la nutrition entérale était de 58,80 % ( $\pm$  64,20) versus 57,02 % ( $\pm$  55,25) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel. À la semaine 16, l'apport calorique dans la nutrition entérale continuait à augmenter, avec des augmentations en pourcentage par rapport à la valeur initiale de 64,57 % ( $\pm$  57,53) versus 59,63 % ( $\pm$  52,62) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel. *Réduction de la durée de perfusion* : La diminution moyenne du nombre de jours par semaine de nutrition parentérale à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale dans l'étude dans la population ITT, sur la base des données de prescription du médecin, a été de -1,36 ( $\pm$  2,37) jours par semaine, soit une diminution en pourcentage de -24,49 % ( $\pm$  42,46). Il n'a pas été observé de modification par rapport à la valeur initiale dans la cohorte de traitement conventionnel. Quatre patients (26,7 %) recevant le teduglutide à la dose recommandée ont obtenu une diminution d'au moins trois jours des besoins de nutrition parentérale. À la semaine 12, sur la base des données des carnets patients, il a été observé des réductions moyennes en pourcentage de 35,55 % ( $\pm$  35,23) du nombre d'heures par jour par rapport à la valeur initiale, ce qui correspondait à des réductions de -4,18 ( $\pm$  4,08) heures par jour d'utilisation de la nutrition parentérale, tandis que la variation de ce paramètre au même temps d'évaluation chez les patients de la cohorte de traitement conventionnel a été minimale. Il n'a pas été observé de nouveaux signaux de sécurité inattendus dans cette étude. *Adultes* : Le teduglutide a été étudié lors d'une étude multicentrique ouverte de détermination de dose d'une durée de 21 jours chez 17 patients présentant un SGC qui, assignés à un groupe de traitement sur cinq possibles, ont été traités par 0,03, 0,10 ou 0,15 mg/kg de teduglutide une fois par jour ou 0,05 ou 0,075 mg/kg deux fois par jour. Le traitement a résulté en une amélioration d'environ 750 à 1 000 mL/jour de l'absorption gastro-intestinale des liquides, avec une augmentation de celle des macronutriments et des électrolytes, une diminution de l'excrétion fécale des macronutriments et des liquides et un accroissement des adaptations structurelles et fonctionnelles majeures de la muqueuse intestinale. Les adaptations structurelles ont été transitoires et sont revenues à la situation initiale dans les trois semaines suivant l'arrêt du traitement. Lors d'une étude pivot de phase III en double aveugle contrôlée par placebo menée chez des patients atteints de SGC chez qui une nutrition parentérale était requise, 43 patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 0,05 mg/kg/jour de teduglutide et 43 un placebo pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. La proportion de patients ayant obtenu une réduction de 20 à 100 % de la nutrition parentérale aux semaines 20 et 24 était différente de façon statistiquement significative entre les groupes de patients traités par le teduglutide (27 patients sur 43, 62,8 %) et ceux recevant le placebo (13 patients sur 43, 30,2 % ;  $p=0,002$ ). Le traitement par le teduglutide a résulté en une réduction de 4,4 l/semaine des besoins en nutrition parentérale (la valeur avant traitement étant de 12,9 litres) à la semaine 24, comparativement à 2,3 l/semaine (la valeur avant traitement étant de 13,2 litres) dans le groupe placebo. Le temps sous nutrition parentérale a diminué d'au moins un jour chez 21 patients du groupe teduglutide (48,8 %) et 9 du groupe placebo (20,9 %) ( $p=0,008$ ). Quarante-vingt-dix-sept pour cent (97%) des patients (37 sur 39 traités par le teduglutide) ayant achevé l'étude contrôlée versus placebo sont entrés dans une étude d'extension à long terme dans laquelle tous les patients ont reçu 0,05 mg/kg/jour de Revestive pendant une durée supplémentaire allant jusqu'à 2 ans. Au total, 88 patients ont participé à cette étude d'extension, dont 39 traités par placebo et 12 inclus, mais non randomisés, dans l'étude précédente ; 65 des 88 patients ont terminé l'étude d'extension. Une augmentation de la réponse au traitement a persisté pendant une durée allant jusqu'à 2,5 ans dans tous les groupes exposés au teduglutide en termes de réduction du volume de nutrition parentérale, de gain de REVESTIVE, poudre et solvant pour solution injectable – ML061118 - EXA/FR//1298

jours supplémentaires sans nutrition parentérale par semaine et d'arrêt total de l'apport parentéral. Trente (30) des 43 patients traités par le teduglutide dans l'étude pivot ayant participé à l'étude d'extension ont achevé 30 mois de traitement au total. Chez ceux-ci, une réduction d'au moins 20 % de l'apport parentéral a été obtenue chez 28 patients (93 %). Parmi les répondeurs de l'étude pivot ayant achevé l'étude d'extension, la réponse au teduglutide était maintenue chez 21 patients sur 22 (96 %) après une période supplémentaire de 2 ans de traitement continu. La réduction moyenne de la nutrition parentérale (n = 30) était de 7,55 L/semaine (soit une réduction de 65,6 % par rapport à la valeur initiale). La nutrition parentérale a été totalement arrêtée chez 10 patients traités pendant 30 mois par le teduglutide. Les patients ont été maintenus sous teduglutide même s'ils ne nécessitaient plus de nutrition parentérale. Ces 10 patients avaient eu besoin d'une nutrition parentérale pendant 1,2 à 15,5 ans et avant le traitement par le teduglutide, ils avaient eu besoin d'un volume de nutrition parentérale compris entre 3,5 L/semaine et 13,4 L/semaine. À la fin de l'étude, 21 (70 %), 18 (60 %) et 18 (60 %) des 30 patients ayant terminé l'étude avaient obtenu une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de l'apport parentéral, respectivement. Parmi les 39 patients sous placebo, 29 ont achevé 24 mois de traitement par le teduglutide. La réduction moyenne de la nutrition parentérale était de 3,11 L/semaine (soit une réduction supplémentaire de 28,3 %). Seize (16, 55,2 %) des 29 patients ayant achevé l'étude ont obtenu une réduction de la nutrition parentérale d'au moins 20 %. À la fin de l'étude, 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) et 5 (17,2 %) des patients avaient obtenu une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de la nutrition parentérale, respectivement. L'apport parentéral a été totalement arrêté pour deux patients (2) pendant le traitement par le teduglutide. Parmi les 12 patients non randomisés dans l'étude pivot, 6 ont achevé 24 mois de traitement par le teduglutide. La réduction moyenne de la nutrition parentérale était de 4,0 L/semaine (soit une réduction de 39,4 % par rapport à la valeur initiale: le début de l'étude d'extension) et une réduction d'au moins 20 % de l'apport parentéral a été obtenue chez 4 des 6 patients ayant achevé l'étude (66,7 %). À la fin de l'étude, une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de l'apport parentéral a été obtenue chez 3 (50 %), 2 (33 %) et 2 (33 %) patients, respectivement. L'apport parentéral a été totalement arrêté chez un patient pendant le traitement par le teduglutide. Lors d'une autre étude de phase III en double aveugle contrôlée par placebo, des patients atteints de SGC chez qui une nutrition parentérale était requise ont reçu une dose de 0,05 mg/kg/jour (n=35) ou de 0,10 mg/kg/jour (n = 32) de teduglutide ou un placebo (n=16) pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines. L'analyse principale de l'efficacité dans cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe teduglutide 0,10 mg/kg/jour et le groupe placebo, tandis que la proportion des patients ayant obtenu une réduction d'au moins 20 % de la nutrition parentérale aux semaines 20 et 24 était significativement différente entre le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour (46 %) et le groupe placebo (6,3 % ; p < 0,01). Le traitement par le teduglutide a résulté en une réduction de 2,5 L/semaine des besoins en nutrition parentérale (comparativement à 9,6 litres avant traitement) à la semaine 24, versus 0,9 L/semaine (comparativement à 10,7 litres avant traitement) dans le groupe placebo. Le traitement par le teduglutide a induit un accroissement de l'absorption épithéliale en augmentant significativement la hauteur des villosités dans l'intestin grêle. Soixante-cinq (65) patients présentant un SGC ont été inclus dans une étude de suivi comportant jusqu'à 28 semaines supplémentaires de traitement. La dose précédemment attribuée a été maintenue durant la totalité de la phase d'extension chez les patients du groupe teduglutide, tandis que ceux du groupe placebo ont été assignés par randomisation pour recevoir 0,05 ou 0,10 mg/kg/jour de teduglutide. La réduction de 20 % des besoins en nutrition parentérale observée aux semaines 20 et 24 de l'étude initiale a persisté chez 75 % des patients sous teduglutide après un traitement continu allant jusqu'à un an. La réduction moyenne du volume hebdomadaire moyen de la nutrition parentérale a été de 4,9 L/semaine (réduction de 52 % par rapport à l'entrée dans l'étude) au bout d'un an de traitement continu par teduglutide. La nutrition parentérale a été totalement arrêtée à la

semaine 24 chez deux (2) patients recevant la dose de teduglutide recommandée, et a pu également l'être chez un autre patient durant l'étude de suivi. L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Revestive dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du SGC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

**5.2. Propriétés pharmacocinétiques :**

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

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

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

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

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

**Pharmacocinétique dans des sous-populations :**

**Population pédiatrique :** Après administration sous-cutanée, une valeur comparable de la  $C_{max}$  du teduglutide entre les tranches d'âge a été démontrée par modélisation pharmacocinétique de population. Cependant, une exposition (ASC) plus faible et une demi-vie plus courte ont été observées chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans par rapport aux adultes. Le profil pharmacocinétique du teduglutide dans cette population pédiatrique, évalué par la clairance et le volume de distribution, était différent de celui observé chez les adultes après correction pour les poids corporels. En particulier, la clairance diminue avec l'avancement en âge, de 1 an à l'âge adulte. Il n'existe pas de données chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou au stade terminal (IRT).

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

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

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

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

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

**Réactions au site d'injection :** Des cas d'inflammation granulomateuse sévère ont été observés aux sites d'injection lors des études précliniques.

**Cancérogenèse/mutagenèse :**

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

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

**6. Données pharmaceutiques :**

**6.1. Liste des excipients :** Poudre : L-histidine, Mannitol, Phosphate de sodium monohydraté, Phosphate disodique heptahydraté. Pour ajustement du pH (dosage à 5mg) : Hydroxyde de sodium, Acide chlorhydrique. 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 :**

**Revestive 1,25 mg :** Flacons non ouverts : 4 ans. Médicament reconstitué : La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température allant jusqu'à 25 °C.

• **Revestive 5 mg :** Flacons non ouverts : 4 ans. Médicament reconstitué : La stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

• Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement, sauf si la reconstitution a été effectuée en conditions d'asepsie. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la seule 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 dûment contrôlées et validées.

**6.4. Précautions particulières de conservation :**

**Revestive 1,25 mg :** À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

• **Revestive 5 mg :** À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :**

**Revestive 1,25 mg :** Poudre Flacon (verre) de 3 mL muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) contenant 1,25 mg de teduglutide. Solvant Seringue pré-remplie (verre) avec pistons (bromobutyle) contenant 0,5 ml de solvant. Boîtes de 28 flacons de poudre, avec 28 seringues pré-remplies.

• **Revestive 5 mg :** Poudre Flacon (verre) de 3 mL muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) contenant 5 mg de teduglutide. Solvant Seringue pré-remplie (verre) avec pistons (bromobutyle) contenant 0,5 ml de solvant. Boîtes de 1 flacon de poudre avec 1 seringue pré-remplie ou de 28 flacons de poudre, avec 28 seringues pré-remplies. 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, les enfants et adolescents figurent à la rubrique 4.2. La seringue pré-remplie doit être assemblée avec une aiguille pour reconstitution. La poudre dans REVESTIVE, poudre et solvant pour solution injectable – ML061118 - EXA/FR//1298

le flacon doit ensuite être dissoute en ajoutant la totalité du solvant contenu dans la seringue pré-remplie. 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, notamment à l'usage pédiatrique. Des instructions détaillées sur la préparation et l'injection de Revestive sont fournies dans la notice. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou contient des particules. A 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 :** Shire Pharmaceutical Ireland Limited - Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Block 2 & 3 Miesian Plaza - 50 – 58 Baggot Street Lower- Dublin 2– Irlande. Tél.: +800 6774 4357

**8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** • EU/1/12/787/003 – CIP : 3400930115053 – Revestive 1,25 mg, poudre et solvant pour solution injectable – Poudre : flacon (verre) 1,25 mg ; solvant : seringue pré-remplie (verre) 0,5 ml – Boîte de 28 flacons + 28 seringues pré-remplies • EU/1/12/787/001 – CIP : 3400927722097 – UCD : 3400894050230 - Revestive 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable – Poudre : flacon (verre) 5 mg ; solvant : seringue pré-remplie (verre) 0,5 ml – Boîte de 28 flacons + 28 seringues pré-remplies • EU/1/12/787/002 - CIP : 3400930078617- UCD : 3400894050230 - Revestive 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable – Poudre : flacon (verre) 5 mg ; solvant : seringue pré-remplie (verre) 0,5 ml - Boîte de 1 flacon + 1seringue pré-remplie.

**9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation :** 30 août 2012/23 juin 2017.

**10. Date de mise à jour du texte :** Janvier 2018.

**Conditions de prescriptions et de délivrance :** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou aux médecins compétents en nutrition.

- Revestive 5 mg - Boîte de 1 flacon + 1 seringue pré-remplie - Boîte de 28 flacons + 28 seringues pré-remplies : PPTTC (Janvier 2018) : 17606,01 € hors honoraires de dispensation. Agréments aux collectivités et aux assurés sociaux. Remboursement Séc. Soc. à 65%
- Revestive 1,25 mg - Boîte de 28 flacons + 28 seringues pré-remplies : PPTTC (Mars 2018) : 8 868,04 € hors honoraires de dispensation. Agréments aux collectivités et aux assurés sociaux. Remboursement Séc. Soc. à 65%.

**Exploitant :** SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris.

**Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à [MedinfoEMEA@shire.com](mailto:MedinfoEMEA@shire.com). SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet [www.shire.fr](http://www.shire.fr). Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à [parisreception@shire.com](mailto:parisreception@shire.com).**

**Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en oeuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être**

**également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en oeuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à [privacyconnect@shire.com](mailto:privacyconnect@shire.com). Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. REVESTIVE – ML061118 – EXA/FR//1298.**