

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Revestive 5 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
La poudre est blanche et le solvant est limpide et incolore.

4. DONNÉES 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. 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 syndrome du grêle court (SGC).

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

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

Posologie

Adultes

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

L'effet du traitement doit être évalué après 6 mois. Un traitement continu est recommandé pour les patients chez lesquels la nutrition parentérale a été arrêtée.

Tableau 1

Poids corporel	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 \geq 1 an)

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

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

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être administrée 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.

Tableau 2

Poids corporel	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 ».

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Revestive chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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, dont le système hépatobiliaire, au cours des cinq dernières années.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

Affections cardiovasculaires

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. 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.

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.

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. Le test doit ensuite être effectué une fois par an chez les enfants qui reçoivent un traitement par Revestive.

Avant l'instauration du traitement par Revestive, une coloscopie/sigmoïdoscopie doit être réalisée chez les enfants 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 après un an de traitement, puis au moins tous les cinq ans lors du traitement continu par Revestive.

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables ont été enregistrés lors de 2 études cliniques contrôlées par placebo chez 109 patients présentant un SGC traités par Revestive 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 Revestive (contre 36 % chez ceux recevant un placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : douleurs abdominales et météorisme (49 %), infections des voies respiratoires (28 %), nausées (27 %), réactions au site d'injection (21 %), céphalées (17 %), vomissements (14 %) et œdème périphérique (10 %). 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 Revestive 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), 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.

Fréquence	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Classe de système d'organes			
Infections et infestations	Infection respiratoire	Grippe	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Anxiété Troubles du sommeil	
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive	

Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices	Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Toux	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales et météorisme Vomissements Nausées Complication d'une stomie gastro-intestinale*	Pancréatite Occlusion intestinale	
Affections hépatobiliaires		Cholestase et cholécystite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermite allergique Éruption cutanée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies	
Affections rénales et urinaires		Coliques néphrétiques Sensibilité de l'angle costo-vertébral	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique Réaction au site d'injection	Douleur thoracique Sueurs nocturnes	
Investigations		Augmentation de la protéine C réactive	

* Les complications au niveau d'une stomie gastro-intestinale (œdème de la stomie et complications associées) sont considérées comme représentant plutôt un signe d'efficacité qu'un effet indésirable.

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. Lors des études de phase III chez des patients présentant un SGC traités par Revestive pendant des durées ≥ 2 ans, des anticorps anti-teduglutide sont apparus chez 39 % de ces patients et des anticorps anti-protéines d'*E. coli* (protéines résiduelles des cellules hôtes provenant du processus de fabrication) chez 21 %. 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 21 % des patients présentant un SGC traités par Revestive. Ces réactions ont semblé dépendantes de la dose et sont survenues à une fréquence similaire chez les patients recevant la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour de Revestive et chez ceux recevant un placebo (des réactions au site d'injection ont été observées chez 12 % des patients recevant un placebo, 13 % de ceux recevant 0,05 mg/kg/jour de Revestive et 41 % de ceux recevant 0,10 mg/kg/jour de Revestive). Ces réactions ont inclus un érythème au site d'injection, un hématome au site d'injection et une douleur au site d'injection (voir également rubrique 5.3).

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 Revestive, et les taux ont diminué de façon continue avec la poursuite des injections quotidiennes. Après 24 semaines de traitement par Revestive, 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 Revestive 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 Revestive 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 de Revestive chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) a été comparable à celui observé chez les adultes. Les termes 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 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 de 1 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 – voir [Annexe V](#)

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le GLP-2 (*human glucagon-like peptide-2*) et 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.

En raison des préoccupations issues des études précliniques (voir rubrique 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 coliques

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

Adultes

Revestive 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 Revestive 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 Revestive (27 patients sur 43, 62,8 %) et ceux recevant le placebo (13 patients sur 43, 30,2 % ; $p = 0,002$). Le traitement par Revestive 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 Revestive (48,8 %) et 9 du groupe placebo (20,9 %) ($p = 0,008$).

Quatre-vingt-dix-sept pour cent des patients (37 sur 39 traités par le teduglutide) ayant achevé l'étude contrôlée par placebo sont entrés dans une étude d'extension à long terme dans laquelle tous les patients ont reçu 0,05 mg/kg/jour de Revestive pendant une durée supplémentaire allant jusqu'à 2 ans. Au total, 88 patients ont participé à cette étude d'extension dont 39 traités par placebo et 12 inclus, mais non randomisés, dans l'étude précédente ; 65 des 88 patients ont terminé l'étude d'extension. Une augmentation de la réponse au traitement a persisté pendant une durée allant jusqu'à 2,5 ans dans tous les groupes exposés à Revestive 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 Revestive 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 à Revestive 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 Revestive. Les patients ont été maintenus sous Revestive 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 Revestive, 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 Revestive. La réduction moyenne de la nutrition parentérale était de 3,11 L/semaine (soit une réduction supplémentaire de 28,3 %). Seize (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 pendant le traitement par Revestive.

Parmi les 12 patients non randomisés dans l'étude pivot, 6 ont achevé 24 mois de traitement par Revestive. 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 Revestive.

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

L'analyse principale de l'efficacité dans cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe teduglutide 0,10 mg/kg et le groupe placebo, tandis que la proportion des patients ayant obtenu une réduction d'au moins 20 % de la nutrition parentérale aux semaines 20 et 24 était significativement différente entre le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour (46 %) et le groupe placebo (6,3 % ; $p < 0,01$). Le traitement par Revestive 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 Revestive a induit un accroissement de l'absorption épithéliale en augmentant significativement la hauteur des villosités dans l'intestin grêle.

Soixante-cinq 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 Revestive, 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 Revestive 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 patients recevant la dose de teduglutide recommandée, et a pu également l'être chez un autre patient durant l'étude de suivi.

Population pédiatrique

Revestive 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 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 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 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.

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

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans.

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 à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mg de poudre de teduglutide en flacon (verre) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle).
0,5 mL de solvant en seringue préremplie (verre) et piston (plastique) pour assemblage avec la seringue préremplie.

Boîte de 28 flacons de poudre, 28 seringues préremplies et 6 pistons.

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 le piston et une aiguille pour reconstitution.

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

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

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

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

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

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

À usage unique uniquement.

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

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

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

NPS Pharma Holdings Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
Tél. : +800 6774 4357

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

EU/1/12/787/001

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

Date de première autorisation : 30 août 2012

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 <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) 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. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienne
Autriche

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni

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 (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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 réalisera 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 minimisation du risque) est franchie.

- **Obligations de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Registre international du syndrome du grêle court</p> <p>Étude non-interventionnelle colligeant des données de sécurité, afin de mieux comprendre les risques potentiels et les risques identifiés présentés dans le PGR, sur la base d'un protocole approuvé par le CHMP.</p> <p>Des données intermédiaires pour l'étude non interventionnelle seront soumises tous les deux ans.</p>	<p>Quatre rapports intermédiaires seront soumis dans les six mois suivant les dates de gel des données (4^e trimestre 2016, 4^e trimestre 2018, 4^e trimestre 2020 et 4^e trimestre 2022).</p>
<p>Rapport final de l'étude</p>	<p>3^e trimestre 2031</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Revestive 5 mg poudre et solvant pour solution injectable.
Teduglutide

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

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.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : L-histidine, mannitol, phosphate de sodium monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, hydroxyde de sodium (ajustement du pH), acide chlorhydrique (ajustement du pH).
Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable (5 mg de poudre en flacon / 0,5 mL de solvant en seringue préremplie).
Boîtes de 28 de chaque (avec 6 pistons).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE 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 à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

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 à 25 °C.

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**

NPS Pharma Holdings Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

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

EU/1/12/787/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revestive

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Revestive 5 mg poudre pour solution injectable.

Teduglutide

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 de teduglutide

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT

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

Solvant pour Revestive
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. AUTRES

Pour reconstitution

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Revestive 5 mg poudre et solvant pour solution injectable Teduglutide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez 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 Revestive et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Revestive
3. Comment utiliser Revestive
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Revestive
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Revestive et dans quel cas est-il utilisé ?

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

Revestive est utilisé pour le traitement du syndrome du grêle court chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 1 an 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 Revestive ?

N'utilisez jamais Revestive :

- si vous êtes allergique au teduglutide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- 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, au cours des cinq dernières années.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Revestive :

- 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 symptômes sont une prise de poids subite, 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 Revestive, votre médecin pourra ajuster la quantité de liquides intraveineux ou de nutrition parentérale que vous recevez.

Bilans médicaux avant et durant le traitement par Revestive

Avant que vous ne commenciez votre traitement par Revestive, 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 Revestive, votre médecin décidera si vous pouvez recevoir ou continuer à recevoir ce médicament. Vous ne devez pas être traité(e) par Revestive si un cancer est détecté durant votre coloscopie.

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 Revestive

Avant le début du traitement par Revestive chez les enfants âgés de 12 ans et plus, une coloscopie (examen permettant d'examiner l'intérieur du côlon et du rectum) doit avoir été réalisée récemment (au cours de l'année précédente) pour rechercher la présence de polypes (petites excroissances anormales) et les enlever. Cet examen sera également effectué chez les enfants âgés de moins de 12 ans en cas de présence inexplicquée de sang dans les selles. Si des polypes sont décelés avant le traitement par Revestive, votre médecin décidera si votre enfant peut recevoir ce médicament. Revestive ne doit pas être utilisé si un cancer est détecté durant la coloscopie. Votre médecin effectuera une coloscopie chaque année si votre enfant poursuit le traitement par Revestive.

Revestive ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 1 an car il n'existe pas de données concernant l'utilisation de ce médicament dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Revestive

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Revestive 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 Revestive 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 de prendre 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.

Informations importantes concernant certains composants de Revestive

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

Utiliser avec précaution en cas d'hypersensibilité à la tétracycline.

3. Comment utiliser Revestive ?

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 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

Revestive peut être utilisé chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 an et plus). Veillez à utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Comment utiliser Revestive

Revestive 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.

Si vous avez utilisé plus de Revestive que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez d'utiliser Revestive

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 Revestive

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 liquidien.

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, 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 bronches 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
- Gonflement des mains et/ou des pieds.

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

- Grippe
- Diminution de l'appétit
- Difficultés à dormir, anxiété
- Engourdissement et picotements sur la peau
- Bouffées de chaleur
- Toux, essoufflement
- Éruption cutanée
- Douleur dans les articulations
- Douleur à la palpation dans la région des reins, coliques néphrétiques (douleurs dans le dos, le côté ou l'aîne, sang dans les urines, fièvre, nausées)
- Douleurs dans la poitrine, sueurs nocturnes
- Augmentation du taux de protéine C réactive, qui peut être constatée par une analyse de sang.

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. Les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment chez les enfants et adolescents dans l'étude clinique : fatigue (très fréquent), défécation douloureuse (très fréquent) et sensations vertigineuses ou étourdissements (fréquent).

Il n'existe pas de données chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 Revestive

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.

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

Ne pas congeler.

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 à 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 Revestive

- La substance active est le teduglutide. 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.
- Les autres composants sont : L-histidine, mannitol, phosphate de sodium monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).
- Le solvant contient de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Revestive et contenu de l'emballage extérieur

Revestive est une poudre et un solvant pour solution injectable (5 mg de poudre en flacon, 0,5 mL de solvant en seringue préremplie). Boîte de 28 de chaque et 6 pistons.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

NPS Pharma Holdings Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
Tél : +800 6774 4357

Fabricant

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni

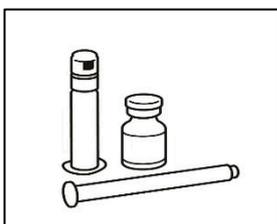
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Instructions pour la préparation et l'injection de Revestive

Informations importantes :

- Veuillez lire la notice avant d'utiliser Revestive.
- Revestive doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée).
- N'injectez pas Revestive dans une veine (injection intraveineuse) ou dans un muscle (injection intramusculaire).
- Conservez Revestive hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas Revestive 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 à une température ne dépassant pas 25 °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 à 25 °C.
- N'utilisez pas Revestive 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 de Revestive :

- 28 flacons contenant 5 mg de teduglutide sous forme de poudre
- 28 seringues préremplies de solvant
- 6 pistons

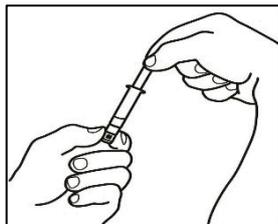
Matériel nécessaire mais non inclus dans la boîte :

- 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

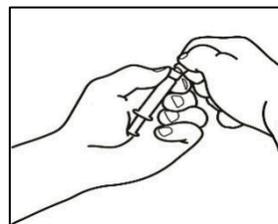
REMARQUE : Avant de commencer, assurez-vous d'avoir une surface de travail propre et de vous être lavé les mains.

1. Assemblez la seringue préremplie

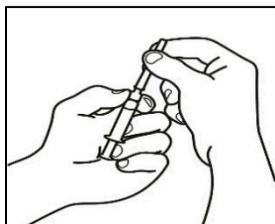
Quand tous les éléments sont prêts, vous devez assembler la seringue préremplie. La procédure suivante indique comment faire :



1.1 Prenez la seringue préremplie de solvant et fixez (en le vissant) le piston à la partie inférieure de la seringue.



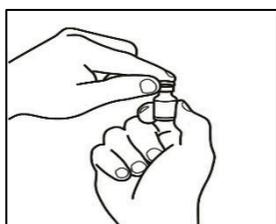
1.2 Détachez la partie supérieure du capuchon en plastique blanc de la seringue préremplie afin de pouvoir fixer l'aiguille pour reconstitution.



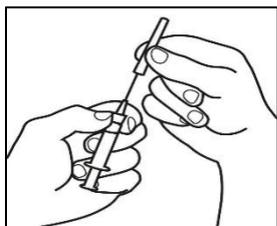
1.3 Fixez l'aiguille pour reconstitution (22 G 1½" [0,7 x 40 mm]) à la seringue préremplie assemblée en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.

2. Dissolvez la poudre

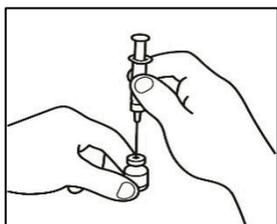
Vous êtes maintenant prêt(e) à dissoudre la poudre au moyen du solvant.



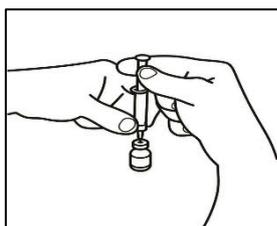
2.1 Enlevez la capsule verte du flacon de poudre en la soulevant, essuyez le haut du flacon avec une lingette imbibée d'alcool et laissez sécher. Ne touchez pas le haut du flacon.



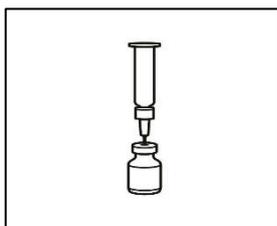
2.2 Enlevez le capuchon de l'aiguille pour reconstitution fixée sur la seringue préremplie de solvant sans toucher la pointe de l'aiguille.



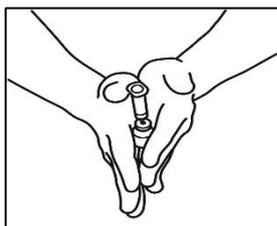
2.3 Prenez le flacon de poudre, insérez l'aiguille pour reconstitution fixée sur la seringue au centre du bouchon en caoutchouc et appuyez délicatement sur le piston jusqu'au bout pour injecter la totalité du solvant dans le flacon.



2.4 Retirez le piston de la seringue vide en le dévissant et conservez-le afin de l'utiliser pour votre prochaine injection.

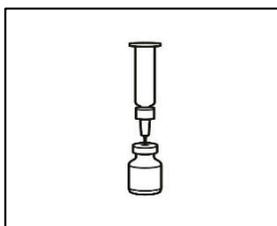


2.5 Laissez l'aiguille pour reconstitution et la seringue vide dans le flacon. Laissez le flacon reposer pendant environ 30 secondes.



2.6 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.

REMARQUE : N'agitez pas le flacon. L'agitation du flacon peut produire de la mousse qui rendra difficile l'extraction de la solution à partir du flacon.



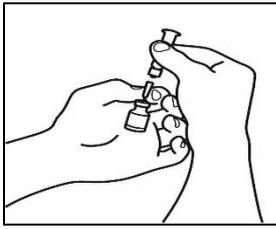
2.7 Laissez le flacon reposer pendant environ deux minutes.

2.8 Examinez le flacon pour vérifier que toute la poudre est dissoute. S'il reste de la poudre non dissoute, répétez les étapes 2.6 et 2.7. 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.

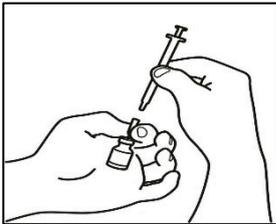
REMARQUE : La solution finale doit être limpide. Si la solution est trouble ou contient des particules, ne l'injectez pas.

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

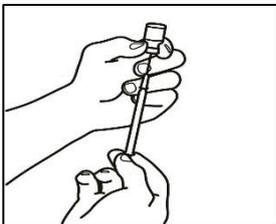
3. Préparez la seringue pour injection



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

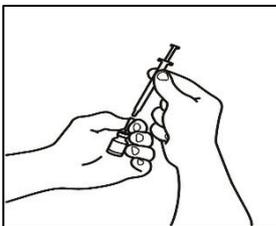


3.2 Prenez la seringue pour injection et attachez-la à l'aiguille pour reconstitution qui est toujours dans le flacon.

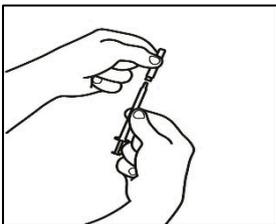


3.3 Retournez le flacon tête en bas, faites glisser la pointe de l'aiguille pour reconstitution vers le bouchon et laissez la totalité de la solution remplir la seringue en tirant délicatement le piston.

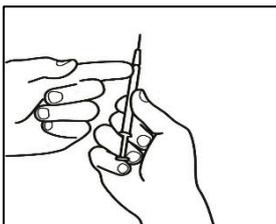
REMARQUE : Si votre médecin vous a dit que deux flacons vous étaient nécessaires, préparez une seconde seringue préremplie et un second flacon de poudre, comme il est expliqué aux étapes principales 1 et 2. Prélevez la solution contenue dans le second flacon dans la même seringue pour injection en répétant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



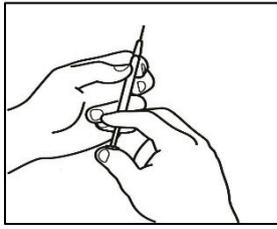
3.4 Retirez la seringue pour injection de l'aiguille pour reconstitution en laissant l'aiguille dans le flacon. Jetez le flacon contenant l'aiguille pour reconstitution dans le collecteur d'aiguilles.



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.

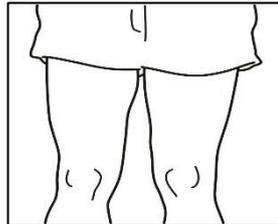
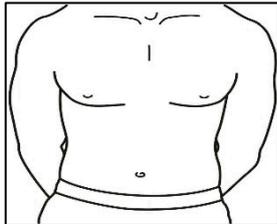


3.6 Vérifiez l'absence de bulles d'air. Si des bulles d'air sont présentes, tapotez délicatement la seringue jusqu'à ce qu'elles montent vers le haut. Puis expulsez l'air en appuyant délicatement sur le piston.



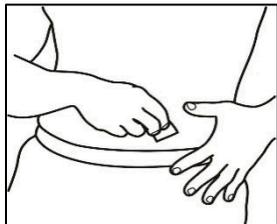
3.7 Votre dose en mL a été calculée par votre médecin. Avec le capuchon toujours sur l'aiguille, expulsez tout volume en excès de la seringue jusqu'à ce que la graduation correspondant à votre dose soit atteinte.

4. Injectez la solution

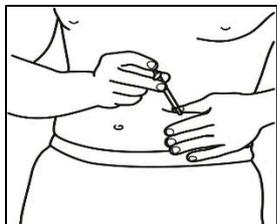


4.1 Trouvez une zone de votre ventre, ou, en cas de douleur ou de durcissement des tissus de votre ventre, une zone de votre cuisse où il vous sera facile d'effectuer l'injection (voir l'illustration).

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.