

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revestive 1,25 mg de polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 1,25 mg de teduglutida\*.

Tras la reconstitución, cada vial contiene 1,25 mg de teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 2,5 mg/ml.

\*Un análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) que se produce en las células de *Escherichiacoli* por técnicas de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco y el disolvente es transparente e incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Revestive está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC.

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si no se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

#### Posología

##### Población pediátrica ( $\geq 1$ año)

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC pediátrico.

La dosis recomendada de Revestive en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal cuando se usa el vial de 1,25 mg de concentración se indica a continuación en la Tabla 1. Para los pacientes pediátricos con un peso corporal >20 kg, se debe utilizar el vial de 5 mg de concentración.

Si se olvida una dosis, ésta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día. Se recomienda un periodo de tratamiento de 6 meses, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento. En niños menores de 2 años, el tratamiento se debe evaluar tras 12 semanas. No se dispone de datos en pacientes pediátricos después de 6 meses (ver sección 5.1).

Tabla 1

Peso corporal	Concentración de 1,25 mg Volumen de inyección
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml
9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml
17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
>20 kg	Utilizar el vial de 5 mg de concentración

Los datos actualmente disponibles en niños menores de 1 año se describen en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve. En pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) y nefropatía terminal, la dosis diaria se debe reducir un 50 % (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve o moderada, según un estudio realizado en sujetos adultos con clasificación Child-Pugh grado B. Revestive no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Forma de administración

La solución reconstituida se debe administrar por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo. Revestive no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a trazas de residuos de tetraciclinas.

Posible neoplasia maligna o neoplasia maligna activa.

Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Revestive a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

##### Adultos

##### *Pólipos colorrectales*

En el momento de comenzar el tratamiento con Revestive, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imagen alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestive. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (p. ej., edad, enfermedad subyacente). Ver también sección 5.1. Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive (ver sección 4.3).

##### *Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar*

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive (ver secciones 4.3 y 5.3).

##### *Vesícula biliar y conductos biliares*

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

##### *Pancreopatías*

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

##### *Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas*

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

##### *Obstrucción intestinal*

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

##### *Sobrecarga de líquido y equilibrio hidroelectrolítico*

A fin de evitar la sobrecarga de líquidos o la deshidratación, es preciso ajustar cuidadosamente el apoyo parenteral de los pacientes que reciben Revestive. Se debe vigilar estrechamente el balance hídrico y el equilibrio hidroelectrolítico durante el tratamiento, en especial durante la respuesta terapéutica inicial y en caso de suspensión del tratamiento con Revestive.

#### Sobrecarga de líquidos:

Se han observado casos de sobrecarga de líquidos en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo.

Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, edema facial, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

#### Deshidratación:

Los pacientes con SIC son susceptibles de sufrir deshidratación que podría conducir a insuficiencia renal aguda.

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

#### Medicamentos concomitantes

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción (ver sección 4.5).

#### Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años (ver sección 4.3). Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

#### Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestive en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

#### Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestive se debe realizar con precaución.

#### Población pediátrica

Consultar también las precauciones generales para adultos que se incluyen en esta sección.

#### Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños y adolescentes se deben realizar un análisis de sangre oculta en heces. Es necesario realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia si hay signos de sangre en las heces sin causa identificada. Posteriormente, se deben realizar anualmente análisis de sangre oculta en heces a los niños y a los adolescentes que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Se recomienda realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento, posteriormente cada cinco años mientras reciben tratamiento continuo con Revestive, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

#### Excipientes

Revestive contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas (ver sección 4.3).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas entre medicamentos. Un estudio *in vitro* apunta a que teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco. En base al efecto farmacodinámico de teduglutida, existe un riesgo de aumento de la absorción de los medicamentos que se usan de forma concomitante (ver sección 4.4).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Revestive en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Revestive durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si teduglutida se excreta en la leche materna. En ratas, la concentración media de teduglutida en la leche fue inferior al 3 % de la concentración plasmática materna tras una única inyección subcutánea de 25 mg/kg. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Revestive durante la lactancia.

#### Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de teduglutida sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales no han mostrado alteración en la fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Revestive sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se han notificado casos de síncope en estudios clínicos (ver sección 4.8). En estos casos, la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas puede verse afectada.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de dos estudios clínicos controlados con placebo, con teduglutida en 109 pacientes adultos con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52 % de los pacientes tratados con teduglutida presentaron reacciones adversas (frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45 %), infecciones en las vías respiratorias (28 %) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas, náuseas (26 %), reacciones en el lugar de la inyección (26 %), cefalea (16 %) y vómitos (14 %). Aproximadamente el 38 % de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en el estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes expuestos a 0,05 mg/kg/día de teduglutida durante un máximo de 30 meses en un estudio abierto de extensión a largo plazo.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en *cursiva*.

<b>Frecuencia</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>				
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias*	<i>Enfermedad seudogripal</i>		
Trastornos del sistema inmunológico				<i>Hipersensibilidad</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorrectal Estenosis colónica Flatulencia Obstrucción intestinal Estenosis del conducto pancreático Pancreatitis <sup>†</sup> Estenosis del intestino delgado	Pólipo en el duodeno	<i>Pólipo gástrico</i>
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección <sup>‡</sup>	Edema periférico		Retención de líquidos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación en el estoma gastrointestinal			
<p>*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas e infección de las vías respiratorias bajas.</p> <p>†Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, <i>pancreatitis aguda</i> y pancreatitis crónica.</p> <p>‡Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.</p>				

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Inmunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestive desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3 % (2/60) en el mes 3, del 17 % (13/77) en el mes 6, del 24 % (16/67) en el mes 12, del 33 % (11/33) en el mes 24 y del 48 % (14/29) en el mes 30. En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron teduglutida durante  $\geq 2$  años, el 28 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a proteínas de *E. coli* (proteínas residuales de la célula huésped procedentes del proceso de fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestive.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26 % de los pacientes con SIC tratados con teduglutida, comparado con el 5 % de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección (ver también sección 5.3). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

#### Proteína C reactiva

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25 mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con teduglutida, que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida, los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

#### Población pediátrica

En dos ensayos clínicos completados se incluyeron 87 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) y se les expuso a teduglutida durante un periodo de hasta 6 meses. Ningún paciente abandonó los estudios debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida (incluyendo el

tipo y la frecuencia de las reacciones adversas, y la inmunogenicidad) en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos.

En un ensayo clínico en pacientes pediátricos (de 4 a 12 meses de edad gestacional corregida), se asignaron aleatoriamente un total de 10 pacientes, 5 al grupo del tratamiento con teduglutida y 5 al grupo del tratamiento estándar, de los cuales ocho pacientes completaron el estudio. Los acontecimientos adversos notificados en el estudio fueron coherentes con el perfil de seguridad observado en los estudios pediátricos anteriores y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para la población pediátrica

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

La dosis máxima de teduglutida estudiada durante el desarrollo clínico fue de 86 mg/día durante 8 días. No se observaron reacciones adversas sistémicas inesperadas (ver sección 4.8).

En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, código ATC: A16AX08.

#### Mecanismo de acción

Se sabe que el análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP 2) humano es un péptido que secretan las células L intestinales y aumenta el flujo sanguíneo portal e intestinal, inhibe la secreción ácida del estómago y reduce la motilidad intestinal. Teduglutida es un análogo del GLP 2. En varios estudios preclínicos, se ha observado que teduglutida preserva la integridad de la mucosa promoviendo la reparación y el crecimiento normal del intestino mediante un aumento de la longitud de las vellosidades intestinales y la profundidad de las criptas.

#### Efectos farmacodinámicos

Al igual que el GLP 2, teduglutida tiene una longitud de 33 aminoácidos con una sustitución de un residuo de alanina por uno de glicina en la segunda posición del extremo N-terminal. La sustitución de un solo aminoácido con respecto al GLP 2 natural tiene como resultado una resistencia a la degradación *in vivo* por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP IV), lo cual prolonga la semivida. Teduglutida aumenta la longitud de las vellosidades y la profundidad de las criptas del epitelio intestinal.

En base a los hallazgos derivados de los estudios preclínicos (ver secciones 4.4 y 5.3) y al mecanismo de acción propuesto con efectos tróficos sobre la mucosa intestinal, parece haber un riesgo de aumento de neoplasias del intestino delgado y/o del colon. Los estudios clínicos realizados no pudieron excluir ni confirmar el aumento de riesgo. Durante el transcurso de los ensayos, aparecieron varios casos de pólipos colorrectales benignos, aunque la frecuencia no aumentó en comparación con los pacientes tratados con placebo. Además de la necesidad de realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos al inicio del tratamiento (ver sección 4.4.), debe evaluarse la necesidad de aumentar los periodos de

revisión en base a las características de cada paciente (p. ej., edad y enfermedades subyacentes, incidencia previa de pólipos, etc.).

### Eficacia clínica

#### Población pediátrica

##### Niños menores de 1 año de edad

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto de 24 semanas de duración en 10 pacientes lactantes de 4 a 12 meses de edad con SIC dependientes de nutrición parenteral. El objetivo era evaluar la seguridad, eficacia/farmacodinámica y farmacocinética de teduglutida. Los pacientes fueron incluidos aleatoriamente en 2 grupos, el grupo del tratamiento estándar (n=5) y el grupo del tratamiento con dosis de teduglutida de 0,05 mg/kg/día (n=5).

##### *Reducción del volumen de nutrición parenteral*

Según los datos de los diarios de los pacientes, 3 (60,0%) pacientes del grupo tratado con teduglutida y 1 (20,0%) del grupo del tratamiento estándar, experimentaron una reducción de al menos un 20% en el volumen de nutrición parenteral al final del tratamiento con respecto al volumen inicial (2 sujetos del grupo del tratamiento estándar carecían de datos).

Según los datos de los diarios de los pacientes, el volumen medio ( $\pm$ DE) de nutrición parental al inicio fue de  $95,3 \pm 45,93$  ml/kg/día para los pacientes del grupo expuesto a teduglutida. Al final del tratamiento, el cambio medio en el volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $-21,5 \pm 28,91$  ml/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de  $-24,8 \pm 34,72\%$ . El volumen medio ( $\pm$ DE) de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $70,9 \pm 14,44$  ml/kg/día para los pacientes del grupo del tratamiento estándar. Al final del tratamiento, el cambio medio en el volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $-9,5 \pm 7,50$  ml/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de  $-16,8 \pm 16,39\%$ .

##### *Reducción del aporte calórico en la nutrición parenteral*

Según los datos de los diarios de los pacientes, el cambio porcentual medio del aporte calórico en la nutrición parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de  $-27,0 \pm 29,47\%$  para los pacientes del grupo expuesto a teduglutida y de  $-13,7 \pm 21,87\%$  en el grupo del tratamiento estándar.

##### *Abandono completo*

Ningún paciente alcanzó la autonomía enteral, es decir, independencia total de la nutrición parenteral durante el estudio.

##### *Reducción del tiempo de perfusión*

Según los datos de los diarios de los pacientes, la media diaria de horas de nutrición parenteral al inicio fue de  $11,2 \pm 0,79$  horas en el grupo de tratamiento con teduglutida. Al final del tratamiento, el cambio medio diario de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $-3,1 \pm 3,31$  horas, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de  $-28,9 \pm 30,61\%$ . La media diaria de horas de nutrición parenteral al inicio del estudio fue de  $13,0 \pm 1,47$  horas en el grupo del tratamiento estándar. Al final del tratamiento, el cambio medio diario de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $-0,3 \pm 0,63$  horas, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de  $-1,9 \pm 4,59\%$ .

Según los datos de los diarios de los pacientes, el número medio de días por semana de nutrición parenteral al inicio fue de  $6,7 \pm 0,45$  días/semana en el grupo tratado con teduglutida. Al final del tratamiento, el cambio medio de días por semana de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $-1,9 \pm 2,01$  días/semana, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de  $-28,5 \pm 30,05\%$ . El número medio de días por semana de nutrición parenteral al inicio fue de  $7,0 \pm 0,00$  días/semana en el grupo del tratamiento estándar. Al final del tratamiento, no se observó ningún cambio en la nutrición parenteral diaria con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar.

##### Niños entre 1 y 17 años de edad

Los datos de eficacia presentados derivan de 2 estudios controlados en pacientes pediátricos de hasta 24 semanas de duración. Estos estudios incluyeron 101 pacientes en los siguientes grupos de edad:

5 pacientes de 1 - 2 años, 56 pacientes de 2 a <6 años, 32 pacientes de 6 a <12 años, 7 pacientes de 12 a <17 años y 1 paciente de 17 a <18 años. A pesar del tamaño limitado de la muestra, que no permitió comparaciones estadísticamente significativas, en todos los grupos de edad se observaron reducciones numéricas clínicamente significativas en cuanto al requerimiento de soporte parenteral.

Teduglutida se analizó en un estudio clínico abierto de 12 semanas de duración realizado en 42 pacientes pediátricos de 1 a 14 años de edad con SIC que dependían de la nutrición parenteral. Los objetivos del estudio fueron evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de teduglutida frente al tratamiento de referencia. Se investigaron tres (3) dosis de teduglutida (0,0125 mg/kg/día [n=8], 0,025 mg/kg/día [n=14] y 0,05 mg/kg/día [n=15]) durante 12 semanas. Cinco (5) sujetos fueron incluidos en el grupo del tratamiento estándar.

#### *Abandono completo*

Tres sujetos (3/15, 20 %) abandonaron la nutrición parenteral mientras recibían la dosis recomendada de teduglutida en la semana 12. Tras un periodo de reposo farmacológico de 4 semanas, dos de estos sujetos reanudaron el apoyo nutricional parenteral.

#### *Reducción del volumen de nutrición parenteral*

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, el cambio medio del volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial observado en la población ITT en la semana 12 fue del  $-2,57 (\pm 3,56)$  l/semana, que equivale a una reducción media del  $-39,11 \% (\pm 40,79)$ , frente al  $0,43 (\pm 0,75)$  l/semana, que equivale a un aumento del  $7,38 \% (\pm 12,76)$  en el grupo del tratamiento estándar. En la semana 16 (4 semanas después del final del tratamiento), las reducciones del volumen de nutrición parenteral eran todavía evidentes, aunque inferiores a las observadas en la semana 12, cuando los sujetos todavía recibían teduglutida (reducción media del  $-31,80 \% (\pm 39,26)$  frente a un aumento del  $3,92 \% (\pm 16,62)$  en el grupo del tratamiento estándar).

#### *Reducción del aporte calórico en la nutrición parenteral*

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, en la semana 12 se produjo un cambio medio del aporte calórico en la nutrición parenteral con respecto al valor inicial del  $-35,11 \% (\pm 53,04)$  en la población ITT. El cambio correspondiente en el grupo del tratamiento estándar fue del  $4,31 \% (\pm 5,36)$ . En la semana 16, el aporte calórico en la nutrición parenteral siguió disminuyendo con cambios porcentuales medios con respecto al valor inicial del  $-39,15 \% (\pm 39,08)$ , frente al  $-0,87 \% (\pm 9,25)$  en el grupo del tratamiento estándar.

#### *Aumento del volumen de nutrición enteral y de las calorías enterales*

De acuerdo con los datos de prescripción, el cambio porcentual medio del volumen enteral con respecto al valor inicial observado en la población ITT en la semana 12 fue del  $25,82 \% (\pm 41,59)$ , frente al  $53,65 \% (\pm 57,01)$  en el grupo del tratamiento estándar. El aumento correspondiente de las calorías enterales fue del  $58,80 \% (\pm 64,20)$ , frente al  $57,02 \% (\pm 55,25)$  en el grupo de tratamiento estándar.

#### *Reducción del tiempo de perfusión*

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, la reducción media con respecto al valor inicial en el número de días/semanas con nutrición parenteral observado en la población ITT en la semana 12 fue de  $-1,36 (\pm 2,37)$  días/semanas, que se corresponde con una reducción porcentual del  $-24,49 \% (\pm 42,46)$ . No se observó ningún cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar. Cuatro de los sujetos (26,7 %) que recibían la dosis recomendada de teduglutida lograron al menos una reducción de 3 días en las necesidades de nutrición parenteral.

En la semana 12, de acuerdo con los datos del diario del paciente, los sujetos mostraron reducciones porcentuales medias del  $35,55 \% (\pm 35,23)$  horas/día con respecto al valor inicial, que se correspondieron con reducciones en las horas/días de nutrición parenteral de  $-4,18 (\pm 4,08)$ , mientras que los sujetos en el grupo del tratamiento estándar mostraron un cambio mínimo en este parámetro en el mismo intervalo de tiempo.

Se realizó otro estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 24 semanas de duración en 59 sujetos pediátricos de edades comprendidas entre 1 y 17 años que dependían del soporte parenteral. El objetivo era evaluar la seguridad/tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de la teduglutida. Se estudiaron dos dosis de teduglutida: 0,025 mg/kg/día (n=24) y 0,05 mg/kg/día (n=26); se incluyeron 9 pacientes en el grupo del tratamiento estándar. La aleatorización se estratificó por edad en los grupos de dosis. Los siguientes resultados corresponden a la población ITT con la dosis recomendada de 0,05 mg/kg/día.

#### *Retirada completa*

Tres (3) pacientes pediátricos del grupo de 0,05 mg/kg alcanzaron el criterio de valoración adicional de abandonar el soporte parenteral por completo en la semana 24.

#### *Reducción del volumen de nutrición parenteral*

Según los datos en los diarios de los sujetos, 18 pacientes (69,2 %) del grupo de 0,05 mg/kg/día alcanzaron la variable principal de una reducción  $\geq 20$  % en el volumen de nutrición parenteral por vía IV al final del tratamiento con respecto al valor inicial; en el grupo del tratamiento estándar, 1 paciente (11,1 %) alcanzó esta variable.

El cambio medio en el volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial en la semana 24, según los datos de los diarios de los sujetos, fue de -23,30 ( $\pm 17,50$ ) ml/kg/día, lo que corresponde a -41,57 % ( $\pm 28,90$ ); el cambio medio en el grupo del tratamiento estándar fue de -6,03 ( $\pm 4,5$ ) ml/kg/día (lo que corresponde a -10,21 % [ $\pm 13,59$ ]).

#### *Reducción del tiempo de perfusión*

En la semana 24, se produjo una reducción del tiempo de perfusión de -3,03 ( $\pm 3,84$ ) horas al día en el grupo de 0,05 mg/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual de -26,09 % ( $\pm 36,14$ ). El cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar fue de -0,21 ( $\pm 0,69$ ) horas al día (-1,75 % [ $\pm 5,89$ ]).

La reducción media con respecto al valor inicial en la semana 24 en el número de días por semana con nutrición parenteral, según los datos de los diarios de los sujetos, fue de -1,34 ( $\pm 2,24$ ) días por semana, lo que corresponde a una reducción porcentual de -21,33 % ( $\pm 34,09$ ). No se produjo ninguna reducción de los días por semana de nutrición parenteral mediante perfusión IV en el grupo del tratamiento estándar.

#### Adultos

Teduglutida se ha estudiado en 17 pacientes con SIC asignados a cinco grupos de tratamiento con dosis de teduglutida de 0,03, 0,10 o 0,15 mg/kg una vez al día o 0,05 o 0,075 mg/kg dos veces al día en un ensayo abierto y multicéntrico de determinación de dosis de 21 días de duración. El tratamiento favoreció la absorción hídrica gastrointestinal en aproximadamente 750-1000 ml/día, mejoró la absorción de macronutrientes y electrolitos, redujo la excreción estomal o fecal de líquidos y macronutrientes, y favoreció las principales adaptaciones estructurales y funcionales en la mucosa intestinal. Las adaptaciones estructurales fueron de naturaleza transitoria y recuperaron los niveles iniciales en las tres semanas siguientes a la suspensión del tratamiento.

En el estudio pivotal en fase III controlado con placebo y doble ciego en pacientes con SIC que necesitaban nutrición parenteral, 43 pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de teduglutida de 0,05 mg/kg/día y 43 pacientes para recibir placebo durante un máximo de 24 semanas.

La proporción de sujetos tratados con teduglutida que alcanzaron una reducción de las necesidades de nutrición parenteral de entre el 20 % y el 100 % en las semanas 20 y 24 fue significativamente diferente desde un punto de vista estadístico a la del grupo tratado con placebo (27 de 43 sujetos, 62,8 %, frente a 13 de 43 pacientes, 30,2 %,  $p = 0,002$ ). El tratamiento con teduglutida dio lugar a una reducción de 4,4 l/semana en las necesidades de nutrición parenteral (desde un valor basal pretratamiento de 12,9 litros) frente a la de 2,3 l/semana (desde un valor basal pretratamiento de

13,2 litros) del placebo a las 24 semanas. Veintiún (21) pacientes tratados con teduglutida (48,8 %) frente a 9 con placebo (20,9 %) alcanzaron al menos una reducción de un día en la administración de nutrición parenteral ( $p = 0,008$ ).

El 97 % de los pacientes (37 de 39 pacientes tratados con teduglutida) que completaron el estudio controlado con placebo decidieron continuar en un estudio de extensión a largo plazo, en el que todos los pacientes recibieron 0,05 mg/kg de Revestive al día durante un máximo de 2 años más. En total, 88 pacientes participaron en este estudio de extensión, de los cuales 39 habían sido tratados con placebo y 12 incluidos, pero no aleatorizados, en el estudio anterior; 65 de los 88 pacientes completaron el estudio de extensión. Siguió habiendo indicios de aumento de la respuesta al tratamiento hasta los 2,5 años en todos los grupos expuestos a teduglutida, en cuanto a la reducción del volumen de nutrición parenteral, obteniéndose días adicionales por semana sin nutrición parenteral y alcanzando un abandono del apoyo parenteral.

Treinta (30) de los 43 pacientes tratados con teduglutida del estudio pivotal que participaron en el estudio de extensión completaron un total de 30 meses de tratamiento. De ellos, 28 pacientes (93 %) lograron una reducción del 20 % o más del apoyo parenteral. De los pacientes con respuesta en el estudio pivotal que completaron el estudio de extensión, 21 de los 22 (96 %) mantuvieron su respuesta a teduglutida después de 2 años más de tratamiento continuado.

La reducción media en la nutrición parenteral ( $n=30$ ) fue de 7,55 l/semana (una reducción del 65,6 % desde el inicio). Diez (10) sujetos abandonaron el apoyo parenteral mientras estaban recibiendo el tratamiento con teduglutida durante 30 meses. A los sujetos se les mantuvo el tratamiento con teduglutida incluso cuando ya no necesitaban más nutrición parenteral. Estos 10 sujetos habían necesitado apoyo nutricional parenteral entre 1,2 y 15,5 años, y con anterioridad al tratamiento con teduglutida habían necesitado entre 3,5 l/semana y 13,4 l/semana de apoyo nutricional parenteral. Al final del estudio, 21 (70 %), 18 (60 %) y 18 (60 %) de los 30 sujetos que habían completado el estudio lograron una reducción de 1, 2, o 3 días por semana en el apoyo parenteral, respectivamente.

De los 39 sujetos a quienes se les administró placebo, 29 completaron 24 meses de tratamiento con teduglutida. La reducción media en la nutrición parenteral fue de 3,11 l/semana (una reducción adicional del 28,3 %). Dieciséis (16, 55,2 %) de los 29 sujetos que completaron el estudio lograron una reducción del 20 % o más de nutrición parenteral. Al final del estudio, 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) y 5 (17,2 %) pacientes lograron una reducción de 1, 2, o 3 días por semana de nutrición parenteral, respectivamente. Dos (2) de los sujetos abandonaron la nutrición parenteral mientras se les estaba administrando teduglutida.

De los 12 sujetos no aleatorizados en el estudio pivotal, 6 completaron 24 meses de tratamiento con teduglutida. La reducción media en la nutrición parenteral fue de 4,0 l/semana (una reducción del 39,4 % desde el inicio, el principio del estudio de extensión) y 4 de los 6 que completaron el estudio (66,7 %) lograron una reducción del 20 % o más de nutrición parenteral. Al final del estudio, 3 (50 %), 2 (33 %) y 2 (33 %) pacientes lograron una reducción de 1, 2, o 3 días por semana de nutrición parenteral, respectivamente. Uno de los sujetos abandonó la nutrición parenteral mientras se le estaba administrando teduglutida.

En otro estudio en fase III controlado con placebo y doble ciego en pacientes con SIC que necesitaban nutrición parenteral, los pacientes recibieron una dosis de teduglutida de 0,05 mg/kg/día ( $n=35$ ), una dosis de 0,10 mg/kg/día ( $n=32$ ) o placebo ( $n=16$ ) durante un máximo de 24 semanas.

El análisis principal de la eficacia de los resultados del estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió 0,10 mg/kg/día de teduglutida y el que recibió placebo, mientras que la proporción de sujetos que estaban recibiendo la dosis recomendada de teduglutida de 0,05 mg/kg/día y que alcanzó, como mínimo, una reducción del 20 % de la nutrición parenteral en las semanas 20 y 24 mostró diferencias estadísticamente significativas frente a los que recibieron placebo (46 % frente al 6,3 %,  $p < 0,01$ ). El tratamiento con teduglutida dio lugar a una reducción de 2,5 l/semana en las necesidades de nutrición parenteral (desde un valor basal pretratamiento de

9,6 litros) frente a 0,9 l/semana (desde un valor basal pretratamiento de 10,7 litros) para placebo a las 24 semanas.

El tratamiento con teduglutida indujo la prolongación del epitelio de absorción aumentando de forma significativa la longitud de las vellosidades del intestino delgado.

Sesenta y cinco (65) pacientes participaron en un estudio de seguimiento del SIC durante un periodo adicional de tratamiento de hasta 28 semanas. Los pacientes tratados con teduglutida mantuvieron la asignación previa de la dosis a lo largo de la fase de extensión, mientras que los pacientes tratados con placebo fueron aleatorizados para recibir tratamiento activo de 0,05 mg/kg/día o 0,10 mg/kg/día.

De los pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 20 % de la nutrición parenteral en las semanas 20 y 24 en el estudio inicial, el 75 % mantuvo esta respuesta con teduglutida después de hasta 1 año de tratamiento continuado.

La reducción media del volumen de nutrición parenteral semanal fue de 4,9 l/semana (reducción del 52 % con respecto al valor basal) tras un año de tratamiento continuado con teduglutida.

Dos (2) pacientes que recibieron la dosis recomendada de teduglutida abandonaron la nutrición parenteral en la semana 24. Otro paciente más abandonó la nutrición parenteral en el estudio de seguimiento.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Revestive en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del SIC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Teduglutida se absorbió rápidamente en los lugares de inyección subcutánea con concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente a las 3-5 horas después de la administración de la dosis, a todas las dosis. La biodisponibilidad absoluta de teduglutida administrada por vía subcutánea es elevada (88 %). No se observó acumulación de teduglutida tras la administración subcutánea repetida.

### Distribución

Después de la administración por vía subcutánea, teduglutida presenta un volumen de distribución aparente de 26 litros en pacientes con SIC.

### Biotransformación

Se desconoce el metabolismo de teduglutida. Al tratarse de un péptido, es probable que siga el mecanismo principal del metabolismo peptídico.

### Eliminación

La semivida de eliminación terminal de teduglutida es de aproximadamente 2 horas. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de teduglutida fue aproximadamente de 127 ml/h/kg, que equivale a la velocidad de filtración glomerular (VFG). La eliminación renal se confirmó en un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia renal. No se observó acumulación de teduglutida tras administraciones repetidas por vía subcutánea.

### Linealidad de la dosis

La velocidad y el grado de absorción de teduglutida son proporcionales a la dosis, tanto a dosis únicas como a dosis repetidas de hasta 20 mg por vía subcutánea.

## Farmacocinética en subpoblaciones

### Población pediátrica

Tras la administración por vía subcutánea, el modelo farmacocinético poblacional mostró que la  $C_{\text{máx}}$  de teduglutida había sido similar entre los diferentes grupos de edad (de 4 meses a 17 años). Sin embargo, se observaron una menor exposición (AUC) y una semivida más corta en los pacientes pediátricos de 4 meses a 17 años, en comparación con los adultos. El perfil farmacocinético de teduglutida en esta población pediátrica, determinado por la eliminación y el volumen de distribución, fue diferente al observado en los adultos tras corregir las diferencias de peso corporal. Concretamente, la eliminación disminuye a medida que aumenta la edad desde los 4 meses hasta la edad adulta. No hay datos disponibles para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada o grave y nefropatía terminal (NPT).

### Género

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre ambos géneros.

### Población de edad avanzada

En un estudio en fase I no pudieron detectarse diferencias en la farmacocinética de teduglutida en sujetos sanos menores de 65 años comparada con la de mayores de 65 años. La experiencia en sujetos mayores de 75 años es limitada.

### Insuficiencia hepática

En un estudio en fase I se analizó el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de teduglutida tras la administración subcutánea de 20 mg. La exposición máxima y el grado de exposición total de teduglutida tras una única dosis subcutánea de 20 mg fueron menores (entre un 10 % y un 15 %) en sujetos con insuficiencia hepática moderada que en sujetos sanos utilizados como control.

### Insuficiencia renal

En un estudio en fase I se analizó el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de teduglutida tras la administración subcutánea de 10 mg. En casos de insuficiencia renal progresiva e, incluso, nefropatía terminal, los principales parámetros farmacocinéticos de teduglutida aumentaron hasta un factor de 2,6 ( $AUC_{\text{inf}}$ ) y de 2,1 ( $C_{\text{máx}}$ ), en comparación con sujetos sanos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han observado hiperplasia de la vesícula biliar, los conductos biliares hepáticos y los conductos pancreáticos, en estudios de toxicidad subcrónica y crónica. Estas observaciones estuvieron posiblemente asociadas a la farmacología prevista de teduglutida y fueron reversibles, en mayor o menor medida, durante el periodo de recuperación de 8 a 13 semanas posterior a la administración crónica.

### Reacciones en el lugar de la inyección

En estudios preclínicos se encontraron inflamaciones granulomatosas severas asociadas al lugar de la inyección.

### Carcinogenicidad/mutagenicidad

Una serie de pruebas estándar de genotoxicidad arrojaron resultados negativos para teduglutida.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas, las neoplasias benignas asociadas al tratamiento incluyeron tumores del epitelio de los conductos biliares en machos expuestos a concentraciones plasmáticas de teduglutida aproximadamente 32 y 155 veces superiores a las obtenidas en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada (incidencia de 1 de 44 y 4 de 48, respectivamente). Se observaron adenomas de la mucosa del yeyuno en 1 de 50 ratas macho, y en 5 de 50 ratas macho expuestas a concentraciones plasmáticas de teduglutida aproximadamente 10 y 155 veces superiores a las obtenidas en pacientes a los que se les administró la dosis diaria

recomendada. Además, se observó un adenocarcinoma de yeyuno en una rata macho a la que se le administró la dosis más baja probada (margen de exposición plasmática animal: humano aproximadamente 10 veces superior).

#### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con teduglutida en ratas y conejos a dosis de 0, 2, 10 mg/kg/día y 50 mg/kg/día por vía subcutánea. Teduglutida no se asoció a efectos sobre la actividad reproductora, en el útero ni a los parámetros del desarrollo determinados en los estudios para analizar la fertilidad, el desarrollo embrionario y el desarrollo pre y posnatal. Los datos farmacocinéticos mostraron que la exposición a teduglutida de fetos de conejo y ratas lactantes fue muy baja.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

L-histidina

Manitol

Fosfato de sodio monohidrato

Fosfato disódico, heptahidrato

#### Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Período de validez**

#### Viales sin abrir

4 años.

#### Medicamento reconstituido

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 24 horas a una temperatura de hasta 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### Polvo

Vial (vidrio) de 3 ml con un tapón de goma (bromobutilo) que contiene 1,25 mg de teduglutida.

### Disolvente

Jeringa precargada (vidrio) con émbolo (bromobutilo) que contiene 0,5 ml de disolvente.

Tamaños de envase de 28 viales de polvo con 28 jeringas precargadas.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La determinación del número de viales necesarios para la administración de una dosis debe basarse en el peso del paciente y la dosis recomendada de 0,05 mg/kg/día. En cada consulta, el médico debe pesar al paciente, determinar la dosis diaria para administrarle hasta la siguiente consulta e informar al paciente según corresponda.

En la sección 4.2 se presenta una tabla con los volúmenes de inyección por peso corporal según la dosis recomendada para los pacientes pediátricos.

La jeringa precargada debe ensamblarse con la aguja de reconstitución.

El polvo del vial debe disolverse añadiendo todo el disolvente de la jeringa precargada.

No se debe agitar el vial, pero se puede rodar entre las palmas de las manos e invertir suavemente de arriba abajo una vez. Cuando en el vial se haya formado una solución transparente e incolora, se debe transferir la solución a una jeringa para inyección de 1 ml (o jeringa para inyección de 0,5 ml o más pequeña para uso pediátrico) con una escala de intervalos de 0,02 ml o menos (no incluida en el envase).

Si se necesitan dos viales, el procedimiento se debe repetir para el segundo vial y la solución adicional se debe transferir a la jeringa para inyección que contiene la solución del primer vial. Cualquier volumen que exceda la dosis prescrita en ml debe expulsarse y desecharse.

La solución debe inyectarse por vía subcutánea en una zona despejada del abdomen o, si no es posible, en el muslo (ver sección 4.2. Forma de administración) utilizando una aguja para inyección subcutánea adecuada para uso pediátrico.

Las instrucciones detalladas sobre la preparación y la inyección de Revestive se adjuntan en el prospecto para el paciente.

La solución no debe utilizarse si presenta un aspecto turbio o contiene partículas.

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Todas las agujas y jeringas deben desecharse en contenedores para objetos punzantes.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 Y754  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/787/003

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 30/agosto/2012  
Fecha de la última renovación: 23/junio/2017

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revestive 5 mg de polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 5 mg de teduglutida\*.

Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 10 mg/ml.

\*Un análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) que se produce en las células de *Escherichiacoli* por técnicas de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco y el disolvente es transparente e incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Revestive está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC.

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si no se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

#### Posología

##### Adultos

La dosis recomendada de Revestive es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 1. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, se debe considerar cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en algunos pacientes, con el fin de optimizar la tolerabilidad del tratamiento. Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Los datos limitados de los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes pueden necesitar más tiempo para responder al tratamiento (es decir, aquellos que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal). Si no se logra una mejoría general después de 12 meses, se debe reconsiderar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento continuado para los pacientes que han dejado la nutrición parenteral.

*Tabla 1*

Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

*Población pediátrica ( $\geq 1$  año)*

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC pediátrico.

La dosis recomendada de Revestive en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es la misma que en adultos (0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día). El volumen de inyección por peso corporal cuando se usa el vial de 5 mg de concentración se indica a continuación en la Tabla 2. También hay disponibles viales de 1,25 mg de concentración para uso pediátrico (pacientes con un peso corporal <20 kg).

Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día. Se recomienda un periodo de tratamiento de 6 meses, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento. En niños menores de 2 años, el tratamiento se debe evaluar tras 12 semanas. No se dispone de datos en pacientes pediátricos después de 6 meses (ver sección 5.1).

Tabla 2

Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Ver la Tabla 1 del apartado “Adultos”

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal leve. En pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) y nefropatía terminal, la dosis diaria se debe reducir un 50 % (ver sección 5.2).

##### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, según un estudio realizado en sujetos con clasificación Child-Pugh grado B. Revestive no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver las secciones 4.4 y 5.2).

##### Población pediátrica

Los datos actualmente disponibles en niños menores de 1 año se describen en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Forma de administración

La solución reconstituida se debe administrar por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo. Revestive no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a trazas de residuos de tetraciclinas.

Posible neoplasia maligna o neoplasia maligna activa.

Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Revestive a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

##### Adultos

##### Pólipos colorrectales

En el momento de comenzar el tratamiento con Revestive, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imagen alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestive. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (p. ej., edad, enfermedad subyacente). Ver también sección 5.1. Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive (ver sección 4.3).

##### Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive (ver secciones 4.3 y 5.3).

##### Vesícula biliar y conductos biliares

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

##### Pancreopatías

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

##### Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

##### Obstrucción intestinal

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

##### Sobrecarga de líquido y equilibrio hidroelectrolítico

A fin de evitar la sobrecarga de líquidos o la deshidratación, es preciso ajustar cuidadosamente el apoyo parenteral de los pacientes que reciben Revestive. Se debe vigilar estrechamente el balance hídrico y el equilibrio hidroelectrolítico durante el tratamiento, en especial durante la respuesta terapéutica inicial y en caso de suspensión del tratamiento con Revestive.

##### Sobrecarga de líquidos:

Se han observado casos de sobrecarga de líquidos en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo.

Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, hinchazón facial, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

#### Deshidratación:

Los pacientes con SIC son susceptibles de sufrir deshidratación que podría conducir a insuficiencia renal aguda.

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

#### Medicamentos concomitantes

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción (ver sección 4.5).

#### Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes severas y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años (ver sección 4.3). Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

#### Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestive en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

#### Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestive se debe realizar con precaución.

#### Población pediátrica

Consultar también las precauciones generales para adultos que se incluyen en esta sección.

#### Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños y adolescentes se deben realizar un análisis de sangre oculta en heces. Es necesario realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia si hay signos de sangre en las heces sin causa identificada. Posteriormente, se deben realizar anualmente análisis de sangre oculta en heces a los niños y a los adolescentes que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Se recomienda realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento, posteriormente cada cinco años mientras reciben tratamiento continuo con Revestive, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

#### Excipientes

Revestive contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas (ver sección 4.3).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas entre medicamentos. Un estudio *in vitro* apunta a que teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco. En base al efecto farmacodinámico de teduglutida, existe un riesgo de aumento de la absorción de los medicamentos que se usan de forma concomitante (ver sección 4.4).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Revestive en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Revestive durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si teduglutida se excreta en la leche materna. En ratas, la concentración media de teduglutida en la leche fue inferior al 3 % de la concentración plasmática materna tras una única inyección subcutánea de 25 mg/kg. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Revestive durante la lactancia.

##### Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de teduglutida sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales no han mostrado alteración en la fertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Revestive sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se han notificado casos de síncope en estudios clínicos (ver sección 4.8). En estos casos, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de dos estudios clínicos controlados con placebo, con teduglutida en 109 pacientes con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52 % de los pacientes tratados con teduglutida presentaron reacciones adversas (frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45 %), infecciones en las vías respiratorias (28 %) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas (26 %), reacciones en el lugar de la inyección (26 %), cefalea (16 %) y vómitos (14 %). Aproximadamente el 38 % de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en el estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes expuestos a 0,05 mg/kg/día de teduglutida durante un máximo de 30 meses en un estudio abierto de extensión a largo plazo.

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de

frecuencia. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en *cursiva*.

<b>Frecuencia</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>				
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias*	<i>Enfermedad seudogripal</i>		
Trastornos del sistema inmunológico				<i>Hipersensibilidad</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorrectal Estenosis colónica Flatulencia Obstrucción intestinal Estenosis del conducto pancreático Pancreatitis <sup>†</sup> Estenosis del intestino delgado	Pólipo en el duodeno	<i>Pólipo gástrico</i>
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección <sup>‡</sup>	Edema periférico		<i>Retención de líquidos</i>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación en el estoma gastrointestinal			

\*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas e infección de las vías respiratorias bajas.

†Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, *pancreatitis aguda* y pancreatitis crónica.

‡Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Immunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestive desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3 % (2/60) en el mes 3, del 17 % (13/77) en el mes 6, del 24 % (16/67) en el mes 12, del 33 % (11/33) en el mes 24 y del 48 % (14/29) en el mes 30. En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron teduglutida durante  $\geq 2$  años, el 28 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a proteínas de *E. coli* (proteínas residuales de la célula huésped procedentes del proceso de fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestive.

### Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26 % de los pacientes con SIC tratados con teduglutida, comparado con el 5 % de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección (ver también sección 5.3). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

### Proteína C reactiva

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25 mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con teduglutida, que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida, los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

### Población pediátrica

En dos ensayos clínicos completados se incluyeron 87 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) y se les expuso a teduglutida durante un periodo de hasta 6 meses. Ningún paciente abandonó los estudios debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida (incluyendo el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas, y la inmunogenicidad) en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos.

En un ensayo clínico en pacientes pediátricos (de 4 a 12 meses de edad gestacional corregida), se asignaron aleatoriamente un total de 10 pacientes, 5 al grupo del tratamiento con teduglutida y 5 al grupo del tratamiento estándar, de los cuales ocho pacientes completaron el estudio. Los acontecimientos adversos notificados en el estudio fueron coherentes con el perfil de seguridad observado en los estudios pediátricos anteriores y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para la población pediátrica.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### 4.9 Sobredosis

La dosis máxima de teduglutida estudiada durante el desarrollo clínico fue de 86 mg/día durante 8 días. No se observaron reacciones adversas sistémicas inesperadas (ver sección 4.8).

En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, código ATC: A16AX08.

##### Mecanismo de acción

Se sabe que el análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP 2) humano es un péptido que secretan las células L intestinales y aumenta el flujo sanguíneo portal e intestinal, inhibe la secreción ácida del estómago y reduce la motilidad intestinal. Teduglutida es un análogo del GLP 2. En varios estudios preclínicos, se ha observado que teduglutida preserva la integridad de la mucosa promoviendo la reparación y el crecimiento normal del intestino mediante un aumento de la longitud de las vellosidades intestinales y la profundidad de las criptas.

##### Efectos farmacodinámicos

Al igual que el GLP 2, teduglutida tiene una longitud de 33 aminoácidos con una sustitución de un residuo de alanina por uno de glicina en la segunda posición del extremo N-terminal. La sustitución de un solo aminoácido con respecto al GLP 2 natural tiene como resultado una resistencia a la degradación *in vivo* por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV), lo cual prolonga la semivida. Teduglutida aumenta la longitud de las vellosidades y la profundidad de las criptas del epitelio intestinal.

En base a los hallazgos derivados de los estudios preclínicos (ver secciones 4.4 y 5.3) y al mecanismo de acción propuesto con efectos tróficos sobre la mucosa intestinal, parece haber un riesgo de aumento de neoplasias del intestino delgado y/o del colon. Los estudios clínicos realizados no pudieron excluir ni confirmar el aumento de riesgo. Durante el transcurso de los ensayos, aparecieron varios casos de pólipos colorrectales benignos, aunque la frecuencia no aumentó en comparación con los pacientes tratados con placebo. Además de la necesidad de realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos al inicio del tratamiento (ver sección 4.4.), debe evaluarse la necesidad de aumentar los periodos de revisión en base a las características de cada paciente (p. ej., edad y enfermedades subyacentes, incidencia previa de pólipos, etc.).

##### Eficacia clínica

###### Adultos

Teduglutida se ha estudiado en 17 pacientes con SIC asignados a cinco grupos de tratamiento con dosis de teduglutida de 0,03, 0,10 o 0,15 mg/kg una vez al día o 0,05 o 0,075 mg/kg dos veces al día en un ensayo abierto y multicéntrico de determinación de dosis de 21 días de duración. El tratamiento favoreció la absorción hídrica gastrointestinal en aproximadamente 750-1000 ml/día, mejoró la absorción de macronutrientes y electrolitos, redujo la excreción estomal o fecal de líquidos y macronutrientes, y favoreció las principales adaptaciones estructurales y funcionales en la mucosa intestinal. Las adaptaciones estructurales fueron de naturaleza transitoria y recuperaron los niveles iniciales en las tres semanas siguientes a la suspensión del tratamiento.

En el estudio pivotal en fase III controlado con placebo y doble ciego en pacientes con SIC que necesitaban nutrición parenteral, 43 pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de teduglutida de 0,05 mg/kg/día y 43 pacientes para recibir placebo durante un máximo de 24 semanas.

La proporción de sujetos tratados con teduglutida que alcanzaron una reducción de las necesidades de nutrición parenteral de entre el 20 % y el 100 % en las semanas 20 y 24 fue significativamente diferente desde un punto de vista estadístico a la del grupo tratado con placebo (27 de 43 sujetos, 62,8 %, frente a 13 de 43 pacientes, 30,2 %,  $p = 0,002$ ). El tratamiento con teduglutida dio lugar a una reducción de 4,4 l/semana en las necesidades de nutrición parenteral (desde un valor basal pretratamiento de 12,9 litros) frente a la de 2,3 l/semana (desde un valor basal pretratamiento de 13,2 litros) del placebo a las 24 semanas. Veintiún (21) pacientes tratados con teduglutida (48,8 %) frente a 9 con placebo (20,9 %) alcanzaron al menos una reducción de un día en la administración de nutrición parenteral ( $p = 0,008$ ).

El 97 % de los pacientes (37 de 39 pacientes tratados con teduglutida) que completaron el estudio controlado con placebo decidieron continuar en un estudio de extensión a largo plazo, en el que todos los pacientes recibieron 0,05 mg/kg de Revestive al día durante un máximo de 2 años más. En total, 88 pacientes participaron en este estudio de extensión, de los cuales 39 habían sido tratados con placebo y 12 incluidos, pero no aleatorizados, en el estudio anterior; 65 de los 88 pacientes completaron el estudio de extensión. Siguió habiendo indicios de aumento de la respuesta al tratamiento hasta los 2,5 años en todos los grupos expuestos a teduglutida, en cuanto a la reducción del volumen de nutrición parenteral, obteniéndose días adicionales por semana sin nutrición parenteral y alcanzando un abandono del apoyo parenteral.

Treinta (30) de los 43 pacientes tratados con teduglutida del estudio pivotal que participaron en el estudio de extensión completaron un total de 30 meses de tratamiento. De ellos, 28 pacientes (93 %) lograron una reducción del 20 % o más del apoyo parenteral. De los pacientes con respuesta en el estudio pivotal que completaron el estudio de extensión, 21 de los 22 (96 %) mantuvieron su respuesta a teduglutida después de 2 años más de tratamiento continuado.

La reducción media en la nutrición parenteral ( $n=30$ ) fue de 7,55 l/semana (una reducción del 65,6 % desde el inicio). Diez (10) sujetos abandonaron el apoyo parenteral mientras estaban recibiendo el tratamiento con teduglutida durante 30 meses. A los sujetos se les mantuvo el tratamiento con teduglutida incluso cuando ya no necesitaban más nutrición parenteral. Estos 10 sujetos habían necesitado apoyo nutricional parenteral entre 1,2 y 15,5 años, y con anterioridad al tratamiento con teduglutida habían necesitado entre 3,5 l/semana y 13,4 l/semana de apoyo nutricional parenteral. Al final del estudio, 21 (70 %), 18 (60 %) y 18 (60 %) de los 30 sujetos que habían completado el estudio lograron una reducción de 1, 2, o 3 días por semana en el apoyo parenteral, respectivamente.

De los 39 sujetos a quienes se les administró placebo, 29 completaron 24 meses de tratamiento con teduglutida. La reducción media en la nutrición parenteral fue de 3,11 l/semana (una reducción adicional del 28,3 %). Dieciséis (16, 55,2 %) de los 29 sujetos que completaron el estudio lograron una reducción del 20 % o más de nutrición parenteral. Al final del estudio, 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) y 5 (17,2 %) pacientes lograron una reducción de 1, 2, o 3 días por semana de nutrición parenteral, respectivamente. Dos (2) de los sujetos abandonaron la nutrición parenteral mientras se les estaba administrando teduglutida.

De los 12 sujetos no aleatorizados en el estudio pivotal, 6 completaron 24 meses de tratamiento con teduglutida. La reducción media en la nutrición parenteral fue de 4,0 l/semana (una reducción del 39,4 % desde el inicio, el principio del estudio de extensión) y 4 de los 6 que completaron el estudio (66,7 %) lograron una reducción del 20 % o más de nutrición parenteral. Al final del estudio, 3 (50 %), 2 (33 %) y 2 (33 %) pacientes lograron una reducción de 1, 2, o 3 días por semana de nutrición parenteral, respectivamente. Uno de los sujetos abandonó la nutrición parenteral mientras se le estaba administrando teduglutida.

En otro estudio en fase III controlado con placebo y doble ciego en pacientes con SIC que necesitaban nutrición parenteral, los pacientes recibieron una dosis de teduglutida de 0,05 mg/kg/día (n=35), una dosis de 0,10 mg/kg/día (n=32) o placebo (n=16) durante un máximo de 24 semanas.

El análisis principal de la eficacia de los resultados del estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió 0,10 mg/kg/día de teduglutida y el que recibió placebo, mientras que la proporción de sujetos que estaban recibiendo la dosis recomendada de teduglutida de 0,05 mg/kg/día y que alcanzó, como mínimo, una reducción del 20 % de la nutrición parenteral en las semanas 20 y 24 mostró diferencias estadísticamente significativas frente a los que recibieron placebo (46 % frente al 6,3 %,  $p < 0,01$ ). El tratamiento con teduglutida dio lugar a una reducción de 2,5 l/semana en las necesidades de nutrición parenteral (desde un valor basal pretratamiento de 9,6 litros) frente a 0,9 l/semana (desde un valor basal pretratamiento de 10,7 litros) para placebo a las 24 semanas.

El tratamiento con teduglutida indujo la prolongación del epitelio de absorción aumentando de forma significativa la longitud de las vellosidades del intestino delgado.

Sesenta y cinco (65) pacientes participaron en un estudio de seguimiento del SIC durante un periodo adicional de tratamiento de hasta 28 semanas. Los pacientes tratados con teduglutida mantuvieron la asignación previa de la dosis a lo largo de la fase de extensión, mientras que los pacientes tratados con placebo fueron aleatorizados para recibir tratamiento activo de 0,05 mg/kg/día o 0,10 mg/kg/día.

De los pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 20 % de la nutrición parenteral en las semanas 20 y 24 en el estudio inicial, el 75 % mantuvo esta respuesta con teduglutida después de hasta 1 año de tratamiento continuado.

La reducción media del volumen de nutrición parenteral semanal fue de 4,9 l/semana (reducción del 52 % con respecto al valor basal) tras un año de tratamiento continuado con teduglutida.

Dos (2) pacientes que recibieron la dosis recomendada de teduglutida abandonaron la nutrición parenteral en la semana 24. Otro paciente más abandonó la nutrición parenteral en el estudio de seguimiento.

### Población pediátrica

#### Niños menores de 1 año de edad

Los siguientes datos en lactantes se estudiaron utilizando la formulación de 1,25 mg de teduglutida. Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto de 24 semanas de duración en 10 pacientes lactantes de 4 a 12 meses de edad con SIC dependientes de nutrición parenteral. El objetivo era evaluar la seguridad, eficacia/farmacodinámica y farmacocinética de la teduglutida. Los pacientes fueron incluidos aleatoriamente en 2 grupos, el grupo del tratamiento estándar (n=5) y el grupo del tratamiento con dosis de teduglutida de 0,05 mg/kg/día (n=5).

#### *Reducción del volumen de nutrición parenteral*

Según los datos de los diarios de los pacientes, 3 (60,0%) pacientes del grupo tratado con teduglutida y 1 (20,0%) del grupo del tratamiento estándar experimentaron una reducción de al menos un 20% en el volumen de nutrición parenteral al final del tratamiento con respecto al volumen inicial (2 pacientes del grupo del tratamiento estándar carecían de datos).

Según los datos de los diarios de los pacientes, el volumen medio ( $\pm$ DE) de nutrición parental al inicio era de 95,3 $\pm$ 45,93 ml/kg/día para los pacientes del grupo expuesto a teduglutida. Al final del tratamiento, el cambio medio en el volumen de nutrición parental con respecto al valor inicial fue de -21,5 $\pm$ 28,91 ml/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de 24,8 $\pm$ 34,72%. El volumen medio ( $\pm$ DE) de nutrición parental con respecto al valor inicial fue de 70,9 $\pm$ 14,44 ml/kg/día para los pacientes del grupo del tratamiento estándar. Al final del tratamiento, el cambio medio en el volumen de nutrición parental con respecto al valor inicial fue de -9,5 $\pm$ 7,50 ml/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de -16,8 $\pm$ 16,39%.

### *Reducción del aporte calórico en la nutrición parenteral*

Según los datos de los diarios de los pacientes, el cambio porcentual medio del aporte calórico en la nutrición parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de  $-27,0 \pm 29,47\%$  para los pacientes del grupo expuesto a teduglutida y de  $-13,7 \pm 21,87\%$  en el grupo del tratamiento estándar.

### *Abandono completo*

Ningún paciente alcanzó la autonomía enteral, es decir, la independencia total de la nutrición parenteral durante el estudio.

### *Reducción del tiempo de perfusión*

Según los datos de los diarios de los pacientes, la media diaria de horas de nutrición parenteral al inicio fue de  $11,2 \pm 0,79$  horas en el grupo tratado con teduglutida. Al final del tratamiento, el cambio medio diario de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $-3,1 \pm 3,31$  horas, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de  $-28,9 \pm 30,61\%$ . La media diaria de horas de nutrición parenteral al inicio del estudio fue de  $13,0 \pm 1,47$  horas en el grupo del tratamiento estándar. Al final del tratamiento, el cambio medio diario de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $-0,3 \pm 0,63$  horas, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de  $-1,9 \pm 4,59\%$ .

Según los datos de los diarios de los pacientes, el número medio de días por semana de nutrición parenteral al inicio fue de  $6,7 \pm 0,45$  días/semana en el grupo tratado con teduglutida. Al final del tratamiento, el cambio medio de días por semana de nutrición parenteral con respecto al valor inicial fue de  $-1,9 \pm 2,01$  días/semana, lo que corresponde a un cambio porcentual medio de  $-28,5 \pm 30,05\%$ . El número medio de días por semana de nutrición parenteral al inicio fue de  $7,0 \pm 0,00$  días/semana en el grupo del tratamiento estándar. Al final del tratamiento, no se observó ningún cambio en la nutrición parenteral diaria con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar.

### *Niños entre 1 y 17 años de edad*

Los datos de eficacia presentados derivan de 2 estudios controlados en pacientes pediátricos de hasta 24 semanas de duración. Estos estudios incluyeron 101 pacientes en los siguientes grupos de edad: 5 pacientes de 1 - 2 años, 56 pacientes de 2 a <6 años, 32 pacientes de 6 a <12 años, 7 pacientes de 12 a <17 años y 1 paciente de 17 a <18 años. A pesar del tamaño limitado de la muestra, que no permitió comparaciones estadísticas significativas, se observaron en todos los grupos de edad, reducciones numéricas clínicamente significativas en el requisito de soporte parenteral.

Teduglutida se analizó en un estudio clínico abierto de 12 semanas de duración realizado en 42 pacientes pediátricos de 1 a 14 años de edad con SIC que dependían de la nutrición parenteral. Los objetivos del estudio fueron evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de teduglutida frente al tratamiento de referencia. Se investigaron tres (3) dosis de teduglutida ( $0,0125$  mg/kg/día [ $n=8$ ],  $0,025$  mg/kg/día [ $n=14$ ] y  $0,05$  mg/kg/día [ $n=15$ ]) durante 12 semanas. Cinco (5) sujetos fueron incluidos en el grupo del tratamiento estándar.

### *Abandono completo*

Tres sujetos (3/15, 20 %) abandonaron la nutrición parenteral mientras recibían la dosis recomendada de teduglutida en la semana 12. Tras un periodo de reposo farmacológico de 4 semanas, dos de estos sujetos reanudaron el apoyo nutricional parenteral.

### *Reducción del volumen de nutrición parenteral*

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, el cambio medio del volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial observado en la población ITT en la semana 12 fue del  $-2,57 (\pm 3,56)$  l/semana, que equivale a una reducción media del  $-39,11\% (\pm 40,79)$ , frente al  $0,43 (\pm 0,75)$  l/semana, que equivale a un aumento del  $7,38\% (\pm 12,76)$  en el grupo del tratamiento estándar. En la semana 16 (4 semanas después del final del tratamiento), las reducciones del volumen de nutrición parenteral eran todavía evidentes, aunque inferiores a las observadas en la semana 12, cuando los sujetos todavía recibían teduglutida (reducción media del  $-31,80\% (\pm 39,26)$  frente a un aumento del  $3,92\% (\pm 16,62)$  en el grupo del tratamiento estándar).

### *Reducción del aporte calórico en la nutrición parenteral*

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, en la semana 12 se produjo un cambio medio del aporte calórico en la nutrición parenteral con respecto al valor inicial del -35,11 % ( $\pm 53,04$ ) en la población ITT. El cambio correspondiente en el grupo del tratamiento estándar fue del 4,31 % ( $\pm 5,36$ ). En la semana 16, el aporte calórico en la nutrición parenteral siguió disminuyendo con cambios porcentuales medios con respecto al valor inicial del -39,15 % ( $\pm 39,08$ ), frente al 0,87 % ( $\pm 9,25$ ) en el grupo del tratamiento estándar.

### *Aumento del volumen de nutrición enteral y de las calorías enterales*

De acuerdo con los datos de prescripción, el cambio porcentual medio del volumen enteral con respecto al valor inicial observado en la población ITT en la semana 12 fue del 25,82 % ( $\pm 41,59$ ), frente al 53,65 % ( $\pm 57,01$ ) en el grupo del tratamiento estándar. El aumento correspondiente de las calorías enterales fue del 58,80 % ( $\pm 64,20$ ), frente al 57,02 % ( $\pm 55,25$ ) en el grupo del tratamiento estándar.

### *Reducción del tiempo de perfusión*

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, la reducción media con respecto al valor inicial en el número de días/semanas con nutrición parenteral observado en la población ITT en la semana 12 fue de -1,36 ( $\pm 2,37$ ) días/semanas, que se corresponde con una reducción porcentual del -24,49 % ( $\pm 42,46$ ). No se observó ningún cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar. Cuatro de los sujetos (26,7 %) que recibían la dosis recomendada de teduglutida lograron al menos una reducción de 3 días en las necesidades de nutrición parenteral.

En la semana 12, de acuerdo con los datos del diario del paciente, los sujetos mostraron reducciones porcentuales medias del 35,55 % ( $\pm 35,23$ ) horas/día con respecto al valor inicial, que se correspondieron con reducciones en las horas/días de nutrición parenteral de -4,18 ( $\pm 4,08$ ), mientras que los sujetos en el grupo del tratamiento estándar mostraron un cambio mínimo en este parámetro en el mismo intervalo de tiempo.

Se realizó otro estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 24 semanas de duración en 59 sujetos pediátricos de edades comprendidas entre 1 y 17 años que dependían del soporte parenteral. El objetivo era evaluar la seguridad/tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de teduglutida. Se estudiaron dos dosis de teduglutida: 0,025 mg/kg/día (n=24) y 0,05 mg/kg/día (n=26); se incluyeron 9 pacientes en el grupo del tratamiento estándar. La aleatorización se estratificó por edad en los grupos de dosis. Los siguientes resultados corresponden a la población ITT a la dosis recomendada de 0,05 mg/kg/día.

### *Abandono completo*

Tres (3) pacientes pediátricos del grupo de 0,05 mg/kg alcanzaron el criterio de valoración adicional de abandono del soporte parenteral por completo en la semana 24.

### *Reducción del volumen de nutrición parenteral*

Según los datos de los diarios de los sujetos, 18 pacientes (69,2 %) del grupo de 0,05 mg/kg alcanzaron la variable principal de una reducción  $\geq 20$  % en el volumen de nutrición parenteral por vía IV al final del tratamiento con respecto al valor inicial; en el grupo del tratamiento estándar, 1 paciente (11,1 %) alcanzó esta variable.

El cambio medio en el volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial en la semana 24, según los datos de los diarios de los sujetos, fue de -23,30 ( $\pm 17,50$ ) ml/kg/día, lo que corresponde a -41,57 % ( $\pm 28,90$ ); el cambio medio en el grupo del tratamiento estándar fue de -6,03 ( $\pm 4,5$ ) ml/kg/día (lo que corresponde a -10,21 % [ $\pm 13,59$ ]).

### *Reducción del tiempo de perfusión*

En la semana 24, se produjo una reducción del tiempo de perfusión de -3,03 ( $\pm 3,84$ ) horas al día en el grupo de 0,05 mg/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual de -26,09 % ( $\pm 36,14$ ). El

cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar fue de -0,21 ( $\pm 0,69$ ) horas al día (-1,75 % [ $\pm 5,89$ ]).

La reducción media con respecto al valor inicial en la semana 24 en el número de días por semana con nutrición parenteral, según los datos de los diarios de los sujetos, fue de -1,34 ( $\pm 2,24$ ) días por semana, lo que corresponde a una reducción porcentual de -21,33 % ( $\pm 34,09$ ). No se produjo ninguna reducción de los días por semana de nutrición parenteral mediante perfusión IV en el grupo del tratamiento estándar.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Revestive en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del SIC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Teduglutida se absorbió rápidamente en los lugares de inyección subcutánea con concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente a las 3-5 horas después de la administración de la dosis, a todas las dosis. La biodisponibilidad absoluta de teduglutida administrada por vía subcutánea es elevada (88 %). No se observó acumulación de teduglutida tras la administración subcutánea repetida.

### Distribución

Después de la administración por vía subcutánea, teduglutida presenta un volumen de distribución aparente de 26 litros en pacientes con SIC.

### Biotransformación

Se desconoce el metabolismo de teduglutida. Al tratarse de un péptido, es probable que siga el mecanismo principal del metabolismo peptídico.

### Eliminación

La semivida de eliminación terminal de teduglutida es de aproximadamente 2 horas. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de teduglutida fue aproximadamente de 127 ml/h/kg, que equivale a la velocidad de filtración glomerular (VFG). La eliminación renal se confirmó en un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia renal. No se observó acumulación de teduglutida tras administraciones repetidas por vía subcutánea.

### Linealidad de la dosis

La velocidad y el grado de absorción de teduglutida son proporcionales a la dosis, tanto a dosis únicas como a dosis repetidas de hasta 20 mg por vía subcutánea.

### Farmacocinética en subpoblaciones

#### Población pediátrica

Tras la administración por vía subcutánea, el modelo farmacocinético poblacional mostró que la  $C_{máx}$  de teduglutida había sido similar entre los diferentes grupos de edad (de 4 meses a 17 años). Sin embargo, se observaron una menor exposición (AUC) y una semivida más corta en los pacientes pediátricos de 4 meses a 17 años, en comparación con los adultos. El perfil farmacocinético de teduglutida en esta población pediátrica, determinado por la eliminación y el volumen de distribución, fue diferente al observado en los adultos tras corregir las diferencias de peso corporal. Concretamente, la eliminación disminuye a medida que aumenta la edad desde los 4 meses hasta la edad adulta. No hay datos disponibles para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada o severa y nefropatía terminal (NPT).

Género No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre ambos géneros.

### Población de edad avanzada

En un estudio en fase I no pudieron detectarse diferencias en la farmacocinética de teduglutida en sujetos sanos menores de 65 años comparada con la de mayores de 65 años. La experiencia en sujetos mayores de 75 años es limitada.

### Insuficiencia hepática

En un estudio en fase I se analizó el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de teduglutida tras la administración subcutánea de 20 mg. La exposición máxima y el grado de exposición total de teduglutida tras una única dosis subcutánea de 20 mg fueron menores (entre un 10 % y un 15 %) en sujetos con insuficiencia hepática moderada que en sujetos sanos utilizados como control.

### Insuficiencia renal

En un estudio en fase I se analizó el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de teduglutida tras la administración subcutánea de 10 mg. En casos de insuficiencia renal progresiva e, incluso, nefropatía terminal, los principales parámetros farmacocinéticos de teduglutida aumentaron hasta un factor de 2,6 ( $AUC_{inf}$ ) y de 2,1 ( $C_{máx}$ ), en comparación con sujetos sanos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han observado hiperplasia de la vesícula biliar, los conductos biliares hepáticos y los conductos pancreáticos, en estudios de toxicidad subcrónica y crónica. Estas observaciones estuvieron posiblemente asociadas a la farmacología prevista de teduglutida y fueron reversibles, en mayor o menor medida, durante el periodo de recuperación de 8 a 13 semanas posterior a la administración crónica.

### Reacciones en el lugar de la inyección

En estudios preclínicos se encontraron inflamaciones granulomatosas severas asociadas al lugar de la inyección.

### Carcinogenicidad/mutagenicidad

Una serie de pruebas estándar de genotoxicidad arrojaron resultados negativos para teduglutida. En un estudio de carcinogenicidad en ratas, las neoplasias benignas asociadas al tratamiento incluyeron tumores del epitelio de los conductos biliares en machos expuestos a concentraciones plasmáticas de teduglutida aproximadamente 32 y 155 veces superiores a las obtenidas en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada (incidencia de 1 de 44 y 4 de 48, respectivamente). Se observaron adenomas de la mucosa del yeyuno en 1 de 50 ratas macho, y en 5 de 50 ratas macho expuestas a concentraciones plasmáticas de teduglutida aproximadamente 10 y 155 veces superiores a las obtenidas en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada. Además, se observó un adenocarcinoma de yeyuno en una rata macho a la que se le administró la dosis más baja probada (margen de exposición plasmática animal:humano aproximadamente 10 veces superior).

### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con teduglutida en ratas y conejos a dosis de 0, 2, 10 mg/kg/día y 50 mg/kg/día por vía subcutánea. Teduglutida no se asoció a efectos sobre la actividad reproductora, en el útero ni a los parámetros del desarrollo determinados en los estudios para analizar la fertilidad, el desarrollo embrionario y el desarrollo pre y posnatal. Los datos farmacocinéticos mostraron que la exposición a teduglutida de fetos de conejo y ratas lactantes fue muy baja.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

L-histidina

Manitol

Fosfato de sodio monohidrato

Fosfato disódico, heptahidrato

Hidróxido de sodio (ajuste de pH)

Ácido clorhídrico (ajuste de pH)

#### Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Período de validez**

#### Viales sin abrir

4 años.

#### Medicamento reconstituido

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 3 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, la solución debe utilizarse inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25°C.

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### Polvo

Vial (vidrio) de 3 ml con un tapón de goma (bromobutilo) que contiene 5 mg de teduglutida.

#### Disolvente

Jeringa precargada (vidrio) con émbolo (bromobutilo) que contiene 0,5 ml de disolvente.

Tamaños de envase de 1 vial de polvo con 1 jeringa precargada o 28 viales de polvo con 28 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La determinación del número de viales necesarios para la administración de una dosis debe basarse en el peso del paciente y la dosis recomendada de 0,05 mg/kg/día. En cada consulta, el médico debe pesar al paciente, determinar la dosis diaria para administrarle hasta la siguiente consulta e informar al paciente según corresponda.

En la sección 4.2 se presentan las tablas con los volúmenes de inyección por peso corporal según la dosis recomendada tanto para los pacientes adultos como para los pacientes pediátricos.

La jeringa precargada debe ensamblarse con una aguja de reconstitución.

El polvo del vial debe disolverse añadiendo todo el disolvente de la jeringa precargada.

No se debe agitar el vial, pero se puede rodar entre las palmas de las manos e invertir suavemente de arriba abajo una vez. Cuando en el vial se haya formado una solución transparente e incolora, se debe transferir la solución a una jeringa para inyección de 1 ml (o jeringa para inyección de 0,5 ml o más pequeña para uso pediátrico) con una escala de intervalos de 0,02 ml o menos (no incluida en el envase).

Si se necesitan dos viales, el procedimiento se debe repetir para el segundo vial y la solución adicional se debe transferir a la jeringa para inyección que contiene la solución del primer vial. Cualquier volumen que exceda la dosis prescrita en ml debe expulsarse y desecharse.

La solución debe inyectarse por vía subcutánea en una zona despejada del abdomen o, si no es posible, en el muslo (ver sección 4.2. Forma de administración) utilizando una aguja para inyección subcutánea.

Las instrucciones detalladas sobre la preparación y la inyección de Revestive se adjuntan en el prospecto para el paciente.

La solución no debe utilizarse si presenta un aspecto turbio o contiene partículas.

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Todas las agujas y jeringas deben desecharse en contenedores para objetos punzantes.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 Y754  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/787/001  
EU/1/12/787/002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 30/agosto/2012

Fecha de la última renovación: 23/junio/2017

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr. Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Viena  
Austria

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanda

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p>Registro Internacional de síndrome de intestino corto.</p> <p>Estudio posautorización (EPA) para reunir datos adicionales de seguridad, con el fin de aclarar aún más el riesgo identificado y potencial en el PGR, en base a protocolos aprobados por el CHMP.</p> <p>Se deben proporcionar datos provisionales al EPA cada dos años.</p> <p>Informe final del estudio</p>	<p>Se proporcionarán cuatro informes provisionales durante seis meses tras la fecha de cierre de datos (p. ej., Q4 2016, Q4 2018, Q4, 2020y Q4 2022).</p> <p>Q3 2031</p>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Revestive 1,25 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
teduglutida  
Para niños y adolescentes

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial de polvo contiene 1,25 mg de teduglutida. Tras la reconstitución, cada vial contiene 1,25 mg de teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 2,5 mg/ml.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Polvo: L-histidina, manitol, fosfato de sodio monohidrato, fosfato disódico heptahidrato.  
Disolvente: Agua para preparaciones inyectables.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable  
28 viales de polvo que contienen 1,25 mg de teduglutida  
28 jeringas precargadas que contienen 0,5 ml de disolvente

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.  
Tras la reconstitución, la solución debe utilizarse inmediatamente.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 Y754  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/787/003 28 viales

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Revestivo 1,25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revestive 5 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
teduglutida

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 5 mg de teduglutida. Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 10 mg/ml.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: L-histidina, manitol, fosfato de sodio monohidrato, fosfato disódico heptahidrato, hidróxido de sodio (ajuste de pH), ácido clorhídrico (ajuste de pH).  
Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable  
1 vial de polvo que contiene 5 mg de teduglutida  
1 jeringa precargada que contiene 0,5 ml de disolvente  
28 viales de polvo que contienen 5 mg de teduglutida  
28 jeringas precargadas que contienen 0,5 ml de disolvente

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.

No congelar.

Tras la reconstitución, la solución debe utilizarse inmediatamente.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 Y754  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/787/002 1 vial

EU/1/12/787/001 28 viales

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Revestivo 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Revestivo 1,25 mg polvo para solución inyectable  
teduglutida  
Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1,25 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Revestivo 5 mg polvo para solución inyectable  
teduglutida  
Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA CON DISOLVENTE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para Revestivo

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,5 ml

**6. OTROS**

Para reconstitución

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Revestive 1,25 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Teduglutida

Para niños y adolescentes

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico, farmacéutico o enfermero de su hijo.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Revestive y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Revestive
3. Cómo usar Revestive
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Revestive
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Revestive y para qué se utiliza

Revestive contiene el principio activo teduglutida. Mejora la absorción intestinal de nutrientes y líquidos del tracto gastrointestinal (intestino) de su hijo.

Revestive se utiliza para el tratamiento del síndrome de intestino corto en niños y adolescentes (de 1 año de edad o mayores). El síndrome de intestino corto es un trastorno que se produce por una incapacidad de absorber los nutrientes de los alimentos y el agua en su recorrido por el intestino. Generalmente está causado por la extirpación quirúrgica parcial o total del intestino delgado.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Revestive

##### No use Revestive

- si su hijo es alérgico a la teduglutida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a trazas de residuos de tetraciclinas;
- si su hijo padece o se cree que puede padecer cáncer;
- si su hijo ha padecido cáncer en alguna parte del tracto gastrointestinal, como el hígado, la vesícula biliar o los conductos biliares y el páncreas en los últimos cinco años.

##### Advertencias y precauciones

Consulte al médico de su hijo antes de empezar a usar Revestive:

- si su hijo padece insuficiencia hepática severa. El médico lo tendrá en cuenta a la hora de recetarle este medicamento;

- si su hijo padece alguna enfermedad cardiovascular (que afecta al corazón y/o a los vasos sanguíneos), tales como presión sanguínea alta (hipertensión) o corazón débil (insuficiencia cardíaca). Los signos y síntomas incluyen aumento brusco de peso, hinchazón facial, hinchazón en los tobillos y/o dificultad para respirar;
- si su hijo presenta otras enfermedades graves que no están bien controladas. El médico lo tendrá en cuenta a la hora de recetarle este medicamento;
- si su hijo padece insuficiencia renal. Es posible que el médico tenga que darle a su hijo una dosis más baja de este medicamento.

En el momento de iniciar o mientras esté recibiendo el tratamiento con Revestive, el médico puede ajustar la cantidad de líquidos o nutrición por vía intravenosa que su hijo recibe.

#### Revisiones médicas antes y durante el tratamiento con Revestive

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, a su hijo se le realizará un análisis para ver si hay sangre en las heces. También se le realizará una colonoscopia (un procedimiento para observar el interior del colon y el recto para detectar la presencia de pólipos [pequeños crecimientos anómalos] y eliminarlos) si presenta sangre en las heces de causa no identificada. Si se hallan pólipos antes del tratamiento con Revestive, el médico decidirá si su hijo debe utilizar este medicamento. Si durante la colonoscopia se le diagnostica cáncer, no debe usar Revestive. El médico le realizará más colonoscopias mientras su hijo siga recibiendo tratamiento con Revestive. El médico vigilará los electrolitos y líquidos corporales de su hijo ya que un desequilibrio podría provocar sobrecarga de líquidos o deshidratación.

El médico tomará precauciones especiales y vigilará la función del intestino delgado de su hijo y vigilará los signos y síntomas que indiquen problemas en la vesícula biliar, los conductos biliares y el páncreas.

#### **Niños y adolescentes**

##### Niños menores de 1 año de edad

Este medicamento no debe utilizarse en niños menores de 1 año de edad. Los datos con Revestive para este grupo de edad son limitados.

#### **Otros medicamentos y Revestive**

Informe al médico, farmacéutico o enfermero si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Revestive puede afectar a la forma en que otros medicamentos se absorben en el intestino y, por tanto, reducir su eficacia. Es posible que el médico tenga que cambiar a su hijo la dosis de otros medicamentos.

#### **Embarazo y lactancia**

No se recomienda el uso de Revestive si su hija está embarazada o en periodo de lactancia. Si su hija está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte al médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

#### **Conducción, montar en bicicleta y uso de máquinas**

Este medicamento puede provocar mareos a su hijo. Si esto sucediera, su hijo no debe conducir, montar en bicicleta ni utilizar máquinas hasta que se encuentre mejor.

## **Información importante sobre algunos componentes de Revestive**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Hay que tener precaución si su hijo es hipersensible a las tetraciclinas (ver la sección “**No use Revestive**”).

### **3. Cómo usar Revestive**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico. En caso de duda, consulte de nuevo al médico, farmacéutico o enfermero de su hijo.

#### Dosis

La dosis diaria recomendada para su hijo es 0,05 mg por kg de peso corporal. La dosis se dará en mililitros (ml) de solución.

El médico decidirá la dosis más adecuada para su hijo dependiendo de su peso corporal. El médico le indicará la dosis a inyectar. En caso de duda, consulte de nuevo al médico, farmacéutico o enfermero.

#### Cómo usar Revestive

Revestive se inyecta bajo la piel (vía subcutánea) una vez al día. La inyección puede administrársela el propio paciente u otra persona, por ejemplo, el médico de su hijo, su cuidador o su enfermero domiciliario. Si usted o el cuidador le administran el medicamento, usted o el cuidador deben recibir la formación adecuada por parte del médico o enfermero. Encontrará las instrucciones detalladas para la inyección al final de este prospecto.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que su hijo reciba una dosis de Revestive, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

#### **Si usa más Revestive del que debe**

Si, de forma accidental, se inyecta más Revestive del indicado por el médico de su hijo, debe ponerse en contacto con el médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Si olvidó usar Revestive**

Si olvida usar este medicamento (o no puede usarlo a la hora habitual), utilícelo lo antes posible ese mismo día. Nunca utilice más de una inyección en el mismo día. No utilice una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Revestive**

Continúe usando este medicamento durante el tiempo que el médico de su hijo le indique. No deje de usar este medicamento sin consultarlo con el médico, ya que una interrupción repentina puede provocarle cambios en el equilibrio de líquidos de su hijo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico, farmacéutico o enfermero de su hijo.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

## **Solicite atención médica inmediatamente si se produce alguno de los siguientes efectos adversos:**

### **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Insuficiencia cardíaca congestiva. Contacte con el médico si su hijo presenta cansancio, dificultad para respirar, inflamación de los tobillos o de las piernas o hinchazón facial.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis). Contacte con el médico o con un servicio de urgencias si su hijo presenta dolor de estómago intenso y fiebre.
- Obstrucción intestinal (obstrucción del intestino). Contacte con el médico o con un servicio de urgencias si su hijo presenta dolor de estómago intenso, vómitos y estreñimiento.
- Reducción del flujo de bilis desde la vesícula biliar y/o inflamación de la vesícula biliar. Contacte con el médico o con un servicio de urgencias si su hijo presenta color amarillento de la piel y la zona blanca de los ojos, picor, orina oscura y heces de color claro o si presenta dolor en el lado superior derecho o en la mitad de la zona del estómago.

### **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Desmayo. Si la frecuencia cardíaca y la respiración son normales y se despierta rápidamente, informe a su médico. En otros casos, solicite asistencia lo antes posible.

### **Otros efectos adversos incluidos:**

#### **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección del tracto respiratorio (cualquier infección en los senos nasales, la garganta, las vías respiratorias o los pulmones).
- Dolor de cabeza.
- Dolor de estómago, hinchazón del estómago, sensación de mareo (náuseas), inflamación del estoma (abertura artificial para la eliminación de desechos), vómitos.
- Enrojecimiento, dolor o inflamación en el lugar de la inyección.

#### **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Gripe o síntomas seudogripales.
- Disminución del apetito.
- Hinchazón de manos y/o pies.
- Problemas para dormir, ansiedad.
- Tos, dificultad para respirar.
- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el intestino grueso.
- Gases (flatulencia).
- Estrechamiento o bloqueo del conducto del páncreas de su hijo, que puede producir inflamación del páncreas.
- Inflamación de la vesícula biliar.

#### **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el intestino delgado.

#### **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Retención de líquidos.
- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el estómago.

### **Uso en niños y adolescentes**

En general, los efectos adversos en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

Los datos disponibles para los niños menores de 1 año de edad son limitados.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico o farmacéutico de su hijo, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Revestivo**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el vial y la jeringa precargada después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. Aún así, se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

No utilice este medicamento si observa que la solución está turbia o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Todas las agujas y jeringas deben desecharse en contenedores para objetos punzantes.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Revestivo**

- El principio activo es teduglutida. Un vial de polvo contiene 1,25 mg de teduglutida. Tras la reconstitución, cada vial contiene 1,25 mg de teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 2,5 mg/ml.
- Los demás componentes son L-histidina, manitol, fosfato de sodio monohidrato y fosfato disódico heptahidrato.
- El disolvente contiene agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Revestivo es un polvo y un disolvente para solución inyectable (1,25 mg de teduglutida en vial, 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada).

El polvo es blanco y el disolvente es transparente e incoloro.

Revestivo se presenta en tamaños de envase de 28 viales de polvo con 28 jeringas precargadas.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 Y754  
Irlanda  
Tel: +800 66838470  
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

**Responsable de la fabricación**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanda

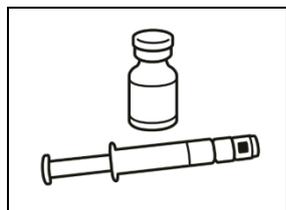
**Fecha de la última revisión de este prospecto: .**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

## Instrucciones para la preparación e inyección de Revestive

### Información importante:

- Leer el prospecto antes de usar Revestive.
- Revestive se inyecta por debajo de la piel (vía subcutánea).
- No inyectar Revestive en una vena (vía intravenosa) ni en un músculo (vía intramuscular).
- Mantener Revestive fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No usar Revestive después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el vial y la jeringa precargada. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- No congelar.
- Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución se debe usar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.
- No utilizar Revestive si la solución está turbia o contiene partículas.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no usa. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.
- Tirar todas las agujas y jeringas en un contenedor para objetos punzantes.



#### Materiales incluidos en el envase:

- 28 viales con 1,25 mg de teduglutida en forma de polvo.
- 28 jeringas precargadas con disolvente.

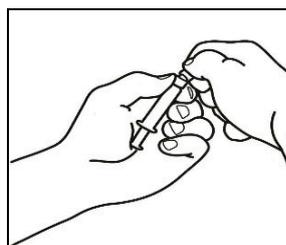
#### Material necesario pero no incluido en el envase:

- Agujas para reconstitución (grosor 22G, largo 1½" [0,7 x 40 mm])
- Jeringas para inyección de 0,5 ml o 1 ml (con escala de intervalos de 0,02 ml o menos). **Para los niños, se puede utilizar una jeringa para inyección de 0,5 ml (o más pequeña).**
- Agujas finas para inyección subcutánea (p. ej., grosor 26G, largo 5/8" [0,45 x 16 mm] o agujas más pequeñas para niños, si procede).
- Toallitas impregnadas en alcohol.
- Hisopos de algodón impregnados en alcohol.
- Contenedor para objetos punzantes donde desechar las jeringas y agujas usadas de forma segura.

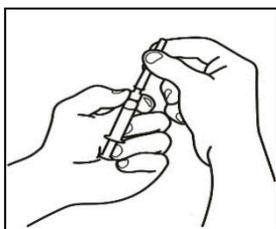
**NOTA:** Antes de comenzar, lávese las manos y asegúrese de que dispone de una superficie limpia donde manipular los materiales antes de proceder.

### 1. Monte la jeringa precargada

Una vez preparado todo el material, debe montar la jeringa precargada. A continuación se muestra el procedimiento a seguir:



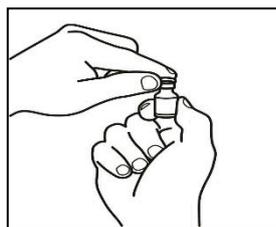
- 1.1 Coja la jeringa precargada con el disolvente y retire la parte superior del tapón de plástico blanco de manera que pueda colocar la aguja de reconstitución.



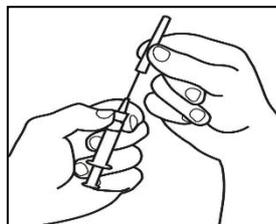
1.2 Acople la aguja de reconstitución (22G 1½" [0,7 x 40 mm]) en la jeringa precargada ya montada enroscando en el sentido de las agujas del reloj.

## 2. Disuelva el polvo

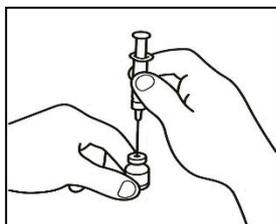
Ahora ya puede disolver el polvo con el disolvente.



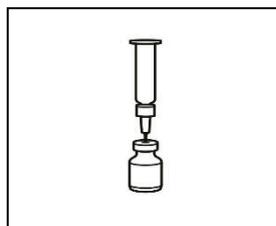
2.1 Retire el precinto azul del vial de polvo, limpie la parte superior con una toallita impregnada en alcohol y déjela secar. No toque la parte superior del vial.



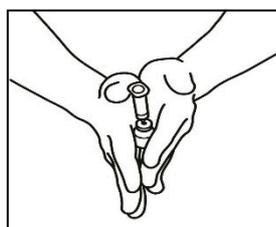
2.2 Retire el capuchón de la aguja de reconstitución de la jeringa precargada ya montada con el disolvente, sin tocar la punta de la aguja.



2.3 Coja el vial de polvo e introduzca la aguja de reconstitución acoplada a la jeringa precargada ya montada a través del centro del tapón de goma; a continuación, presione cuidadosamente el émbolo hasta el fondo, para inyectar todo el contenido del disolvente dentro del vial.

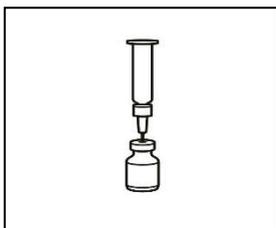


2.4 Deje la aguja de reconstitución y la jeringa vacía en el vial. Deje reposar el contenido durante aproximadamente 30 segundos.



2.5 Haga rodar suavemente el vial entre las palmas de sus manos durante unos 15 segundos. A continuación, invierta el vial con cuidado una sola vez, con la aguja de reconstitución y la jeringa vacía aún en el vial.

**NOTA:** No agite el vial. La agitación del vial puede producir espuma, que hace que sea difícil extraer la solución del vial.



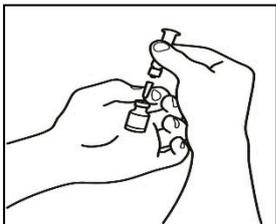
2.6 Deje reposar el contenido del vial unos dos minutos.

2.7 Observe si el vial contiene polvo sin disolver. Si aún queda polvo no disuelto, repita los pasos 2.5 y 2.6. No agite el vial. Si aún queda polvo sin disolver, deseche el vial y repita el procedimiento desde el principio con un nuevo vial.

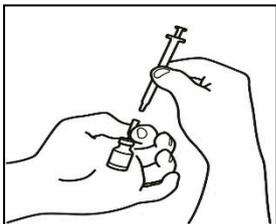
**NOTA:** La disolución final debe ser transparente. Si la disolución está turbia o contiene partículas, no debe inyectarse.

**NOTA:** Una vez preparada, la solución debe usarse inmediatamente. Debe conservarse por debajo de 25°C durante un máximo de 24 horas.

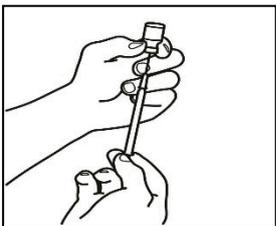
### 3. Prepare la jeringa para inyección



3.1 Extraiga la jeringa de reconstitución de la aguja de reconstitución que aún está en el vial y deseche la jeringa de reconstitución.

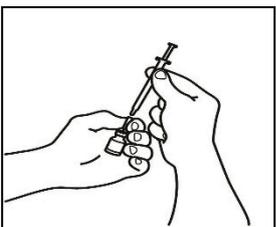


3.2 Coja la jeringa para inyección y acóplela a la aguja de reconstitución que aún está en el vial.

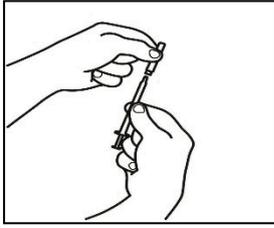


3.3 Invierta el vial, de forma que quede boca abajo, deslice la punta de la aguja de reconstitución cerca del tapón y tire suavemente del émbolo para llenar la jeringa con el medicamento.

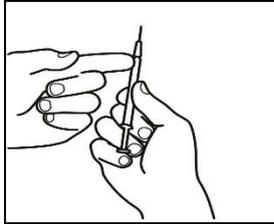
**NOTA:** Si el médico de su hijo le ha indicado que necesita dos viales, prepare una segunda jeringa precargada con disolvente y un segundo vial de polvo, tal y como se muestra en los pasos 1 y 2. Con la misma jeringa que acaba de utilizar, extraiga la disolución del segundo vial repitiendo el paso 3.



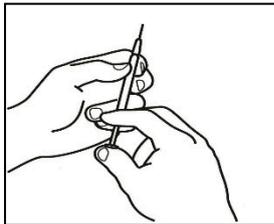
3.4 Retire la jeringa para inyección de la aguja de reconstitución dejando la aguja en el vial. Tire el vial y la aguja de reconstitución al contenedor para objetos punzantes.



3.5 Coja la aguja de inyección, pero no retire el capuchón de plástico de la aguja. Acople la aguja a la jeringa para inyección que contiene el medicamento.

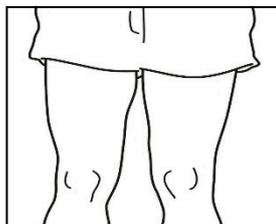
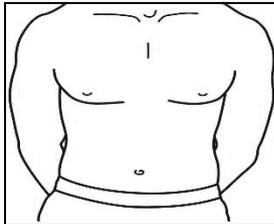


3.6 Compruebe que no haya burbujas de aire. Si las hay, golpee suavemente con el dedo la jeringa hasta que las burbujas suban a la superficie. Seguidamente, presione el émbolo para expulsar las burbujas de aire.



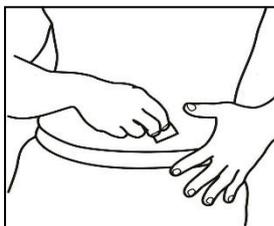
3.7 El médico de su hijo ha calculado la dosis de su hijo en ml. Expulse el exceso de volumen de la jeringa con el capuchón de la aguja puesto hasta alcanzar el volumen de su dosis.

#### 4. Inyecte la solución

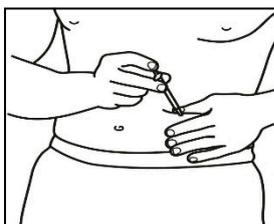


4.1 Localice una zona del vientre de su hijo, en la que le resulte fácil administrarle una inyección, o de su muslo si tiene dolor o endurecimiento del vientre (ver el diagrama).

**NOTA:** No aplique las inyecciones siempre en la misma zona, cambie de zona (utilice la parte superior, inferior, izquierda o derecha del vientre de su hijo) para evitar molestias. Evite las zonas inflamadas, hinchadas, con cicatrices o cubiertas por un lunar, una marca de nacimiento o cualquier tipo de lesión.



4.2 Una vez elegido el punto de inyección, limpie toda la zona de la piel de su hijo con un hisopo de algodón impregnado en alcohol mediante movimientos circulares desde dentro hacia fuera. Deje secar la zona.



4.3 Retire el capuchón de plástico de la aguja que ha preparado para la inyección. Agarre suavemente la piel limpia del punto de inyección con una mano. Con la otra, sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Flexione la muñeca hacia atrás e inserte rápidamente la aguja en un ángulo de 45°.

4.4 Tire ligeramente del émbolo. Si observa sangre en la jeringa, retire la aguja y sustitúyala en la jeringa para inyección por otra nueva y limpia del mismo tamaño. Aún puede utilizar el medicamento que se encuentra dentro de la jeringa. Trate de escoger otro punto de inyección en la misma zona de piel limpia.

4.5 Inyecte el medicamento despacio, presionando el émbolo de forma continuada, hasta que haya inyectado todo el medicamento y la jeringa esté vacía.

4.6 Extraiga rápidamente la aguja de la piel y tire la aguja y la jeringa al contenedor para objetos punzantes. Es posible que sangre un poco. Si fuera necesario, presione con suavidad la zona de inyección con un hisopo de algodón impregnado en alcohol o una gasa 2x2 hasta que cese la hemorragia.

4.7 Deseche todas las agujas y jeringas en un contenedor para objetos punzantes o de paredes gruesas (por ejemplo, un bote de detergente con tapón). Debe utilizar un contenedor para objetos punzantes o de paredes gruesas (incluida la tapa y las paredes laterales). Si necesita un contenedor para objetos punzantes, por favor consulte al médico de su hijo.

## Prospecto: información para el paciente

### Revestive 5 mg polvo y disolvente para solución inyectable Teduglutida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Revestive y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Revestive
3. Cómo usar Revestive
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Revestive
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Revestive y para qué se utiliza

Revestive contiene el principio activo teduglutida. Mejora la absorción intestinal de nutrientes y líquidos de su tracto gastrointestinal (intestino).

Revestive se utiliza para el tratamiento del síndrome de intestino corto en adultos, niños y adolescentes (de 1 año de edad o mayores). El síndrome de intestino corto es un trastorno que se produce por una incapacidad de absorber los nutrientes de los alimentos y el agua en su recorrido por el intestino. Generalmente está causado por la extirpación quirúrgica parcial o total del intestino delgado.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Revestive

##### No use Revestive

- si es alérgico a la teduglutida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a trazas de residuos de tetraciclinas;
- si padece o cree que puede padecer cáncer;
- si ha padecido cáncer en alguna parte del tracto gastrointestinal, como el hígado, la vesícula biliar o los conductos biliares y el páncreas, en los últimos cinco años.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Revestive:

- si padece insuficiencia hepática severa. Su médico lo tendrá en cuenta a la hora de recetarle este medicamento;
- si padece alguna enfermedad cardiovascular (que afecta al corazón y/o a los vasos sanguíneos), tales como presión sanguínea alta (hipertensión) o corazón débil (insuficiencia cardíaca). Los

- signos y síntomas incluyen aumento brusco de peso, hinchazón facial, hinchazón en los tobillos y/o dificultad para respirar;
- si presenta otras enfermedades severas que no están bien controladas. Su médico lo tendrá en cuenta a la hora de recetarle este medicamento;
  - si padece insuficiencia renal. Es posible que su médico tenga que darle una dosis más baja de este medicamento.

En el momento de iniciar o mientras esté recibiendo el tratamiento con Revestive, su médico puede ajustar la cantidad de líquidos o nutrición por vía intravenosa que recibe.

#### Revisiones médicas antes y durante el tratamiento con Revestive

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, su médico necesitará hacerle una colonoscopia (un procedimiento para observar el interior del colon y el recto) para detectar la presencia de pólipos (pequeños crecimientos anómalos) y eliminarlos. Se recomienda que su médico realice estas exploraciones una vez al año durante los 2 primeros años tras el inicio del tratamiento y después, como mínimo, una vez cada cinco años. Si se hallan pólipos antes o durante el tratamiento con Revestive, su médico decidirá si debe continuar usando este medicamento. Si durante la colonoscopia se le diagnostica cáncer, no debe usar Revestive. El médico vigilará sus electrolitos y líquidos corporales ya que un desequilibrio podría provocar sobrecarga de líquidos o deshidratación.

Su médico tendrá especial cuidado y hará un seguimiento de la función de su intestino delgado y de los signos y síntomas que indiquen problemas en su vesícula biliar, conductos biliares y páncreas.

#### **Niños y adolescentes**

##### Revisiones médicas antes y durante el tratamiento con Revestive

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, se le realizará un análisis para ver si hay sangre en las heces. También se le realizará una colonoscopia (un procedimiento para observar el interior del colon y el recto para detectar la presencia de pólipos [pequeños crecimientos anómalos] y eliminarlos) si presenta sangre en las heces de causa no identificada. Si se hallan pólipos antes del tratamiento con Revestive, su médico decidirá si debe utilizar este medicamento. Si durante la colonoscopia se le diagnostica cáncer, no debe usar Revestive. Su médico le realizará más colonoscopias mientras siga recibiendo tratamiento con Revestive. El médico vigilará los electrolitos y líquidos corporales de su hijo ya que un desequilibrio podría provocar sobrecarga de líquidos o deshidratación.

##### Niños menores de 1 año de edad

Este medicamento no debe utilizarse en niños menores de 1 año de edad. Los datos con Revestive para este grupo de edad son limitados.

#### **Otros medicamentos y Revestive**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Revestive puede afectar a la forma en que otros medicamentos se absorben en el intestino y, por tanto, reducir su eficacia. Es posible que su médico tenga que cambiarle la dosis de otros medicamentos.

#### **Embarazo y lactancia**

No se recomienda el uso de Revestive si está embarazada o en periodo de lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

## **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento puede provocar mareo. Si esto sucediera, no conduzca ni utilice máquinas hasta que se encuentre mejor.

## **Información importante sobre algunos componentes de Revestive**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Hay que tener precaución si usted es hipersensible a las tetraciclinas (ver la sección “**No use Revestive**”).

## **3. Cómo usar Revestive**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### Dosis

La dosis diaria recomendada es 0,05 mg por kg de peso corporal. La dosis se dará en mililitros (ml) de solución.

Su médico decidirá la dosis más adecuada para usted dependiendo de su peso corporal. Su médico le indicará la dosis a inyectar. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### Uso en niños y adolescentes

Revestive puede utilizarse en niños y adolescentes (de 1 año o mayores). Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

### Cómo usar Revestive

Revestive se inyecta bajo la piel (vía subcutánea) una vez al día. La inyección puede administrársela el propio paciente u otra persona, por ejemplo su médico, cuidador o enfermero domiciliario. Si se está inyectando el medicamento usted mismo, o se lo está inyectando su cuidador, tanto usted como su cuidador deben recibir la formación adecuada por parte de su médico o enfermero. Encontrará las instrucciones detalladas para la inyección al final de este prospecto.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted o su hijo reciban una dosis de Revestive, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

### **Si usa más Revestive del que debe**

Si, de forma accidental, se inyecta más Revestive del indicado por su médico, debe ponerse en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Si olvidó usar Revestive**

Si olvida usar este medicamento (o no puede usarlo a su hora habitual), utilícelo lo antes posible ese mismo día. Nunca utilice más de una inyección en el mismo día. No utilice una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Revestive**

Continúe usando este medicamento durante el tiempo que su médico le indique. No deje de usar este medicamento sin consultarlo con su médico, ya que una interrupción repentina puede provocar cambios en el equilibrio de líquidos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Solicite atención médica inmediatamente si se produce alguno de los siguientes efectos adversos:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Insuficiencia cardíaca congestiva. Contacte con su médico si presenta cansancio, dificultad para respirar, inflamación de los tobillos o de las piernas o hinchazón facial.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis). Contacte con su médico o con un servicio de urgencias si presenta dolor de estómago intenso y fiebre.
- Obstrucción intestinal (obstrucción del intestino). Contacte con su médico o con un servicio de urgencias si presenta dolor de estómago intenso, vómitos y estreñimiento.
- Reducción del flujo de bilis desde la vesícula biliar y/o inflamación de la vesícula biliar. Contacte con su médico o con un servicio de urgencias si presenta color amarillento de la piel y la zona blanca de los ojos, picor, orina oscura y heces de color claro o si presenta dolor en el lado superior derecho o en la mitad de la zona del estómago.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Desmayo. Si la frecuencia cardíaca y la respiración son normales y se despierta rápidamente, informe a su médico. En otros casos, solicite asistencia lo antes posible.

**Otros efectos adversos incluidos:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección del tracto respiratorio (cualquier infección en los senos nasales, la garganta, las vías respiratorias o los pulmones).
- Dolor de cabeza.
- Dolor de estómago, hinchazón del estómago, sensación de mareo (náuseas), inflamación del estoma (abertura artificial para la eliminación de desechos), vómitos.
- Enrojecimiento, dolor o inflamación en el lugar de la inyección.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Gripe o síntomas seudogripales.
- Disminución del apetito.
- Hinchazón de manos y/o pies.
- Problemas para dormir, ansiedad.
- Tos, dificultad para respirar.
- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el intestino grueso.
- Gases (flatulencia).
- Estrechamiento o bloqueo del conducto del páncreas, que puede producir inflamación del páncreas.
- Inflamación de la vesícula biliar.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el intestino delgado.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Retención de líquidos.
- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el estómago.

## **Uso en niños y adolescentes**

En general, los efectos adversos en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

Los datos disponibles para los niños menores de 1 año de edad son limitados.

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Revestiv**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el vial y la jeringa precargada después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C.

No congelar.

Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. Aun así, se ha demostrado estabilidad química y física durante 3 horas a 25°C.

No utilice este medicamento si observa que la solución está turbia o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. Todas las agujas y jeringas deben desecharse en contenedores para objetos punzantes.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Revestiv**

- El principio activo es teduglutida. Un vial de polvo contiene 5 mg de teduglutida. Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 10 mg/ml.
- Los demás componentes son L-histidina, manitol, fosfato de sodio monohidrato y fosfato disódico heptahidrato, hidróxido de sodio (ajuste de pH), ácido clorhídrico (ajuste de pH).
- El disolvente contiene agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Revestiv es un polvo y un disolvente para solución inyectable (5 mg de teduglutida en vial, 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada).

El polvo es blanco y el disolvente es transparente e incoloro.

Revestirse se presenta en tamaños de envase de 1 vial de polvo con 1 jeringa precargada o 28 viales de polvo con 28 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 Y754  
Irlanda  
Tel: +800 66838470  
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

#### **Responsable de la fabricación**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanda

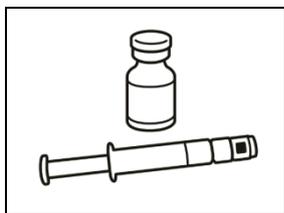
#### **Fecha de la última revisión de este prospecto:.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

## Instrucciones para la preparación e inyección de Revestive

### Información importante:

- Leer el prospecto antes de usar Revestive.
- Revestive se inyecta por debajo de la piel (vía subcutánea).
- No inyectar Revestive en una vena (vía intravenosa) ni en un músculo (vía intramuscular).
- Mantener Revestive fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No usar Revestive después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el vial y la jeringa precargada. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 25°C.
- No congelar.
- Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución se debe usar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 3 horas a 25°C.
- No utilizar Revestive si la solución está turbia o contiene partículas.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no usa. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.
- Tirar todas las agujas y jeringas en un contenedor para objetos punzantes.



### Materiales incluidos en el envase:

- 1 o 28 viales con 5 mg de teduglutida en forma de polvo.
- 1 o 28 jeringas precargadas con disolvente.

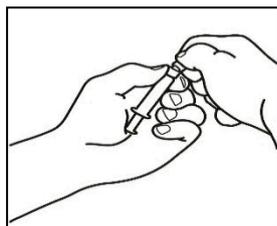
### Material necesario pero no incluido en el envase:

- Agujas para reconstitución (grosor 22G, largo 1½" [0,7 x 40 mm])
- Jeringas para inyección de 0,5 ml o 1 ml (con escala de intervalos de 0,02 ml o menos). **Para los niños, se puede utilizar una jeringa para inyección de 0,5 ml (o más pequeña).**
- Agujas finas para inyección subcutánea (p.ej., grosor 26G, largo 5/8" [0,45 x 16 mm] o agujas más pequeñas para niños, si procede).
- Toallitas impregnadas en alcohol.
- Hisopos de algodón impregnados en alcohol.
- Contenedor para objetos punzantes donde desechar las jeringas y agujas usadas de forma segura.

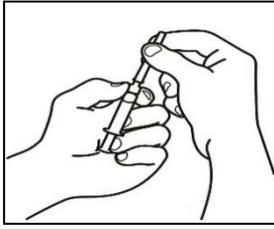
**NOTA:** Antes de comenzar, lávese las manos y asegúrese de que dispone de una superficie limpia donde manipular los materiales antes de proceder.

### 1. Monte la jeringa precargada

Una vez preparado todo el material, debe montar la jeringa precargada. A continuación se muestra el procedimiento a seguir:



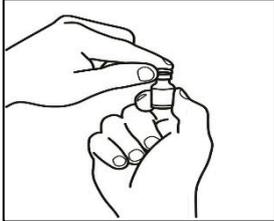
1.1 Coja la jeringa precargada con el disolvente y retire la parte superior del tapón de plástico blanco de la jeringa precargada de manera que pueda colocar la aguja de reconstitución.



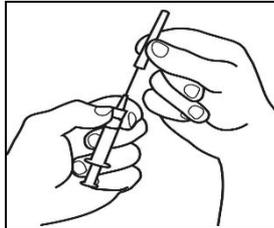
1.2 Acople la aguja de reconstitución (22G 1½" [0,7 x 40 mm]) en la jeringa precargada ya montada enroscando en el sentido de las agujas del reloj.

## 2. Disuelva el polvo

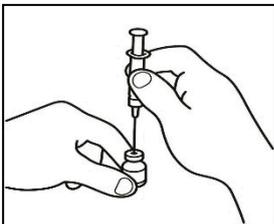
Ahora ya puede disolver el polvo con el disolvente.



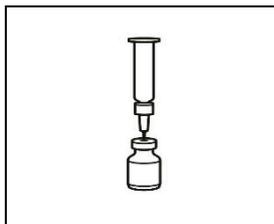
2.1 Retire el precinto verde del vial de polvo, limpie la parte superior con una toallita impregnada en alcohol y déjela secar. No toque la parte superior del vial.



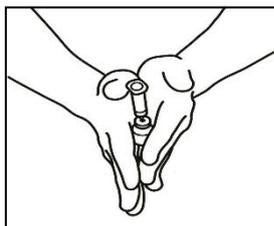
2.2 Retire el capuchón de la aguja de reconstitución de la jeringa precargada ya montada con el disolvente, sin tocar la punta de la aguja.



2.3 Coja el vial de polvo e introduzca la aguja de reconstitución acoplada a la jeringa precargada ya montada a través del centro del tapón de goma; a continuación, presione cuidadosamente el émbolo hasta el fondo, para inyectar todo el contenido del disolvente dentro del vial.

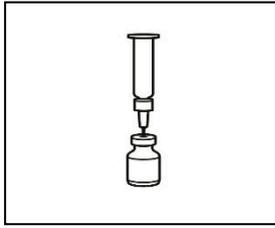


2.4 Deje la aguja de reconstitución y la jeringa vacía en el vial. Deje reposar el contenido durante aproximadamente 30 segundos.



2.5 Haga rodar suavemente el vial entre las palmas de sus manos durante unos 15 segundos. A continuación, invierta el vial con cuidado una sola vez, con la aguja de reconstitución y la jeringa vacía aún en el vial.

**NOTA:** No agite el vial. La agitación del vial puede producir espuma, que hace que sea difícil extraer la solución del vial.



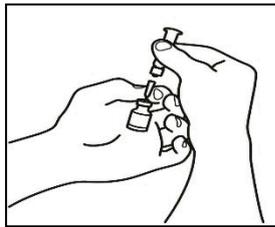
2.6 Deje reposar el contenido del vial unos dos minutos.

2.7 Observe si el vial contiene polvo sin disolver. Si aún queda polvo no disuelto, repita los pasos 2.5 y 2.6. No agite el vial. Si aún queda polvo sin disolver, deseche el vial y repita el procedimiento desde el principio con un nuevo vial.

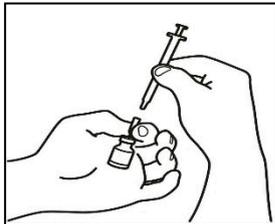
**NOTA:** La disolución final debe ser transparente. Si la disolución está turbia o contiene partículas, no debe inyectarse.

**NOTA:** Una vez preparada, la solución debe usarse inmediatamente. Debe conservarse por debajo de 25°C durante un máximo de tres horas.

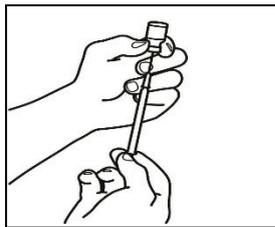
### 3. Prepare la jeringa para inyección



3.1 Extraiga la jeringa de reconstitución de la aguja de reconstitución que aún está en el vial y deseche la jeringa de reconstitución.

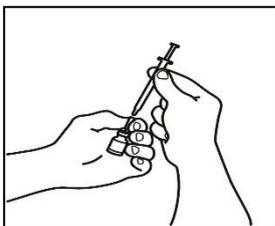


3.2 Coja la jeringa para inyección y acóplela a la aguja de reconstitución que aún está en el vial.

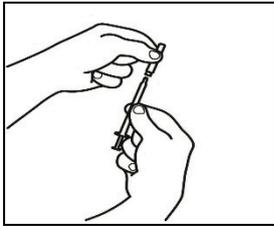


3.3 Invierta el vial, de forma que quede boca abajo, deslice la punta de la aguja de reconstitución cerca del tapón y tire suavemente del émbolo para llenar la jeringa con el medicamento.

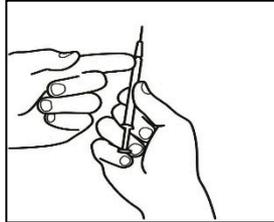
**NOTA:** Si su médico le ha indicado que necesita dos viales, prepare una segunda jeringa precargada con disolvente y un segundo vial de polvo, tal y como se muestra en los pasos 1 y 2. Con la misma jeringa que acaba de utilizar, extraiga la disolución del segundo vial repitiendo el paso 3.



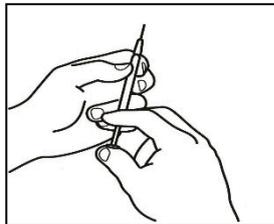
3.4 Retire la jeringa para inyección de la aguja de reconstitución dejando la aguja en el vial. Tire el vial y la aguja de reconstitución al contenedor para objetos punzantes.



3.5 Coja la aguja de inyección, pero no retire el capuchón de plástico de la aguja. Acople la aguja a la jeringa para inyección que contiene el medicamento.

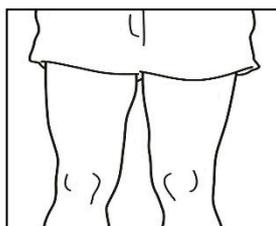
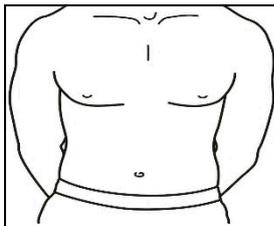


3.6 Compruebe que no haya burbujas de aire. Si las hay, golpee suavemente con el dedo la jeringa hasta que las burbujas suban a la superficie. Seguidamente, presione el émbolo para expulsar las burbujas de aire.



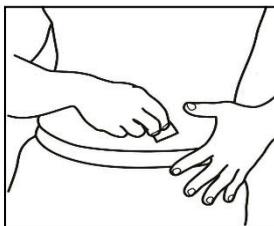
3.7 Su médico ha calculado su dosis en ml. Expulse el exceso de volumen de la jeringa con el capuchón de la aguja puesto hasta alcanzar el volumen de su dosis.

#### 4. Inyecte la solución

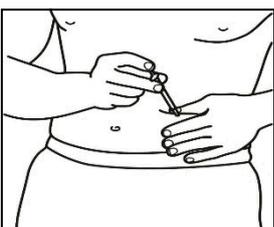


4.1 Localice una zona de su vientre, en la que le resulte fácil administrarse una inyección, o de su muslo si tiene dolor o endurecimiento del vientre (ver el diagrama).

**NOTA:** No se aplique las inyecciones siempre en la misma zona, cambie de zona (utilice la parte superior, inferior, izquierda o derecha de su vientre) para evitar molestias. Evite las zonas inflamadas, hinchadas, con cicatrices o cubiertas por un lunar, una marca de nacimiento o cualquier tipo de lesión.



4.2 Una vez elegido el punto de inyección, limpie toda la zona con un hisopo de algodón impregnado en alcohol mediante movimientos circulares desde dentro hacia fuera. Deje secar la zona.



4.3 Retire el capuchón de plástico de la aguja que ha preparado para la inyección. Agarre suavemente la piel limpia del punto de inyección con una mano. Con la otra, sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Flexione la muñeca hacia atrás e inserte rápidamente la aguja en un ángulo de 45°.

4.4 Tire ligeramente del émbolo. Si observa sangre en la jeringa, retire la aguja y sustitúyala en la jeringa para inyección por otra nueva y limpia del mismo tamaño. Aún puede utilizar el medicamento que se encuentra dentro de la jeringa. Trate de escoger otro punto de inyección en la misma zona de piel limpia.

4.5 Inyecte el medicamento despacio, presionando el émbolo de forma continuada, hasta que haya inyectado todo el medicamento y la jeringa esté vacía.

4.6 Extraiga rápidamente la aguja de la piel y tire la aguja y la jeringa al contenedor para objetos punzantes. Es posible que sangre un poco. Si fuera necesario, presione con suavidad la zona de inyección con un hisopo de algodón impregnado en alcohol o una gasa 2x2 hasta que cese la hemorragia.

4.7 Deseche todas las agujas y jeringas en un contenedor para objetos punzantes o de paredes gruesas (por ejemplo, un bote de detergente con tapón). Debe utilizar un contenedor para objetos punzantes o de paredes gruesas (incluida la tapa y las paredes laterales). Si necesita un contenedor para objetos punzantes, por favor consulte a su médico.