FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼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

Teduglutida Cipla 5 mg 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.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.
El polvo liofilizado es blanco y el disolvente es transparente, incoloro e inodoro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Teduglutida está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 4 meses de edad gestacional corregida y 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 teduglutida 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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: Volumen de inyección según el peso corporal para adultos

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	026 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 (≥ 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 teduglutida 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: Volumen de inyección según el peso corporal para la población pediátrica (≥ 1 año)

Peso corporal	**Concentración de 5 mg** Volumen de inyección
10-11 kg	0,05 ml

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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"

Población pediátrica (de 4 meses a menos de 12 meses de edad)

Para pacientes pediátricos de 4 meses a menos de 12 meses de edad, se debe utilizar el vial de teduglutida 1,25 mg. Para obtener información sobre la dosis, consulte la Ficha Técnica de Teduglutida 1,25 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

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. Teduglutida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica (< 4 meses)
Actualmente no hay datos disponibles en niños menores de 4 meses de edad gestacional corregida.

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. Teduglutida 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.

Neoplasia maligna activa o sospechada.

Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 teduglutida 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 teduglutida, 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 teduglutida. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre al 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 teduglutida (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. El desarrollo de pólipos en el intestino delgado también se ha observado en pacientes humanos con SIC varios meses después del inicio del tratamiento con teduglutida. Por este motivo, se recomienda la endoscopia gastrointestinal superior u otras pruebas de diagnóstico por imagen antes y durante el tratamiento con teduglutida. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con teduglutida (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 teduglutida.

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 teduglutida.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con teduglutida.

Sobrecarga de líquido y equilibrio hidroelectrolítico

A fin de evitar la sobrecarga de líquidos o la deshidratación, es preciso ajustar cuidadosamente el soporte parenteral de los pacientes que reciben teduglutida. 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 teduglutida.

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 cardiaca 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 cardiaca 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 teduglutida.

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 soporte parenteral que reciben los pacientes tratados con teduglutida. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del soporte 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

Teduglutida 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 teduglutida.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado teduglutida 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 teduglutida se debe realizar con precaución.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipersensibilidad a tetraciclina al cambiar entre medicamentos de teduglutida

La teduglutida se produce sintéticamente. Sin embargo, existe un medicamento de teduglutida producido en *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante, y dicho producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la tetraciclina. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a la tetraciclina deben ser informados sobre las posibles contraindicaciones del medicamento alternativo de teduglutida si se plantea un cambio desde teduglutida.

Población pediátrica

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

Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con teduglutida, 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 teduglutida.

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 teduglutida, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

Excipientes

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

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 teduglutida 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 Teduglutida 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 teduglutida durante la lactancia.

Fertilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 teduglutida 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); 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*.

Frecuencia **Sistema de clasificación de órganos**	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias*	*Enfermedad seudogripal*		
Trastornos del sistema inmunológico				*Hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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[†] Estenosis del intestino delgado	*Pólipo en el intestino delgado*[‡]	*Pólipo gástrico*
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección[§]	Edema periférico		*Retención de líquidos*
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.
[‡]Las localizaciones incluyen el duodeno, el yeyuno y el íleon.
[§]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

Inmunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de teduglutida 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 ≥ 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

teduglutida.

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 tres estudios clínicos finalizados en pacientes pediátricos (de 4 a < 12 meses de edad gestacional corregida), el perfil de seguridad comunicado en estos estudios fue coherente con el perfil de seguridad observado en los estudios pediátricos previos y no se identificaron problemas de seguridad nuevos.

Se dispone de datos limitados sobre la seguridad a largo plazo en la población pediátrica. No se dispone de datos para niños menores de 4 meses de edad.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Población pediátrica

Población pediátrica de 4 meses a menos de 12 meses de edad

Los datos de eficacia presentados derivan de 1 estudio principal controlado y 1 no controlado de 28 semanas de duración, y 2 estudios de extensión de hasta 9 ciclos (24 semanas por ciclo) de tratamiento con teduglutida. Estos estudios incluyeron lactantes de 4 meses a < 12 meses de edad gestacional corregida: 10 lactantes (2 lactantes de 4 a < 6 meses, 8 de 6 a < 12 meses) en el estudio controlado (5 en el grupo de tratamiento con teduglutida y 5 en el grupo de tratamiento de referencia), 2 lactantes en el estudio no controlado (ambos tratados). Del estudio principal controlado, 6 de los 10 lactantes finalizaron el estudio y continuaron en el estudio de extensión
(5 tratados y 1 no tratado). Del estudio principal no controlado, 2 lactantes finalizaron el estudio y continuaron en el segundo estudio de extensión (ambos tratados). Los lactantes de estos estudios fueron tratados con teduglutida 0,05 mg/kg/día. A pesar del tamaño limitado de la muestra en los estudios fundamental y de extensión, se observaron reducciones numéricas clínicamente significativas en la necesidad de soporte parenteral.

El estudio principal controlado

Destete completo

Ningún paciente alcanzó la autonomía enteral, es decir, la independencia total de soporte parenteral durante el estudio principal ni el estudio de extensión.

Reducción del volumen de nutrición parenteral

En el estudio principal controlado, según los datos de los diarios de los pacientes, 3 (60,0 %)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes incluidos en el grupo tratado con teduglutida y 1 (20,0 %) paciente en el grupo del tratamiento de referencia experimentaron al menos una reducción del 20 % en el volumen de soporte parenteral al final del tratamiento con respecto al volumen inicial (faltaban datos de 2 pacientes en el grupo del tratamiento de referencia). En el grupo tratado con teduglutida, el cambio medio en el volumen de soporte parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de –21,5±28,91 ml/kg/día (–24,8 %). En el grupo del tratamiento de referencia, el cambio medio en el volumen de soporte parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de –9,5±7,50 ml/kg/día (–16,8 %).

Reducción del aporte calórico en la nutrición parenteral

En el estudio principal controlado, según los datos de los diarios de los pacientes, el cambio porcentual medio del aporte calórico en el soporte parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de –27,0±29,47 % para los pacientes del grupo tratado con teduglutida y de –13,7±21,87 % en el grupo del tratamiento de referencia.

Reducción del tiempo de perfusión

En el estudio principal controlado, en el grupo tratado con teduglutida, el cambio en el tiempo diario de perfusión de soporte parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de –3,1±3,31 horas/día (–28,9 %) y –1,9±2,01 días/semana (–28,5 %). En el grupo del tratamiento de referencia, el cambio en el tiempo diario de perfusión de la nutrición parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de –0,3±0,63 horas/día (–1,9 %) y no se observaron cambios en los días por semana del tiempo de perfusión de soporte parenteral.

El estudio principal no controlado *Destete*

completo

Ningún lactante alcanzó la independencia total del soporte parenteral.

Reducción del volumen de nutrición parenteral

Entre los 2 lactantes incluidos y que finalizaron el estudio, se registró una reducción ≥ 20 % del volumen de soporte parenteral en 1 lactante durante el tratamiento con teduglutida. El cambio medio en el volumen de soporte parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de –26,2±13,61 ml/kg/día (–26,7 %).

Reducción del aporte calórico en la nutrición parenteral

En los lactantes, el cambio medio en la ingesta calórica de soporte parenteral al final del tratamiento con respecto al valor inicial fue de -13,8±3,17 kcal/kg/día (-25,7 %).

Reducción del tiempo de perfusión

No hubo cambios en las horas diarias de uso de soporte parenteral en los 2 lactantes durante el estudio.

Población pediátrica 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 a la necesidad 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

grupo del tratamiento de referencia.

Destete completo
Tres sujetos (3/15, 20 %) se independizaron de 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 soporte 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 (±3,56) l/semana, que equivale a una reducción media del –39,11 % (±40,79), frente al 0,43 (±0,75) l/semana, que equivale a un aumento del 7,38 % (±12,76) en el grupo del tratamiento de referencia. 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 % (±39,26) frente a un aumento del 3,92 % (±16,62) en el grupo del tratamiento de referencia).

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 % (±53,04) en la población ITT. El cambio correspondiente en el grupo del tratamiento de referencia fue del 4,31 % (±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 % (±39,08), frente al –0,87 % (±9,25) en el grupo del tratamiento de referencia.

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 % (±41,59), frente al 53,65 % (±57,01) en el grupo del tratamiento de referencia. El aumento correspondiente de las calorías enterales fue del 58,80 % (±64,20), frente al 57,02 % (±55,25) en el grupo del tratamiento de referencia.

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 (±2,37) días/semanas, que se corresponde con una reducción porcentual del –24,49 % (±42,46). No se observó ningún cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento de referencia. 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 de los diarios del paciente, los sujetos mostraron reducciones porcentuales medias del 35,55 % (±35,23) horas/día con respecto al valor inicial, que se correspondieron con reducciones en las horas/días de nutrición parenteral de –4,18 (±4,08), mientras que los sujetos en el grupo del tratamiento de referencia 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 de referencia. 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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Reducción del volumen de nutrición parenteral
Según los datos de los diarios de los pacientes, 18 pacientes (69,2 %) del grupo de 0,05 mg/kg/día alcanzaron la variable principal de una reducción ≥ 20 % en el volumen de NP/FT al final del tratamiento con respecto al valor inicial; en el grupo del tratamiento de referencia, 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 pacientes, fue de –23,30 (±17,50) ml/kg/día, lo que corresponde a –41,57 % (±28,90); el cambio medio en el grupo del tratamiento de referencia fue de –6,03 (±4,5) ml/kg/día (lo que corresponde a –10,21 % [±13,59]).

Reducción del tiempo de perfusión
En la semana 24, se produjo una reducción del tiempo de perfusión de –3,03 (±3,84) horas al día en el grupo de 0,05 mg/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual de –26,09 % (±36,14). El cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento de referencia fue de –0,21 (±0,69) horas al día (–1,75 % [±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 (±2,24) días por semana, lo que corresponde a una reducción porcentual de –21,33 % (±34,09). No se produjo ninguna reducción de los días por semana de NP/FT en el grupo del tratamiento de referencia.
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 750-1 000 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 teduglutida 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 destete del soporte parenteral.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 soporte 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 se independizaron del soporte 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 soporte 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 soporte 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 soporte 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 se independizaron del soporte 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 el soporte 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 nutriciónparenteral (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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 se independizó 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 Teduglutida 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 basado en las muestras de farmacocinética recogidas en la población tras una dosis SC diaria de 0,05 mg/kg mostró que la $C_{máx}$ de teduglutida, que impulsa las respuestas de eficacia, había sido similar entre los diferentes grupos de edad (de 4 meses de edad gestacional corregida 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Pacientes 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 de referencia 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 embriofetal 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
Fosfato disódico heptahidrato
L – histidina
Manitol
Fosfato de sodio monohidrato

Disolvente
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir
18 meses.

Producto reconstituido

No refrigerar.

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.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir
Conservar por debajo de 30 ºC

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo
Vial de vidrio transparente de 2 ml (tipo 1) con cuello de 13 mm y tapón de goma (bromobutilo) que contiene 5 mg de teduglutida.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 este medicamento se adjuntan en el prospecto para el paciente.

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

El pH está entre 7,2 y 7,8.

La osmolalidad está entre 265 y 315 mOsmol/kg.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C, Bus-1301,
2018 Amberes, Bélgica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.268

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

Junio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios