

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revestive 1,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 1,25 mg di teduglutide*.

Dopo ricostituzione, ogni flaconcino contiene 1,25 mg di teduglutide in 0,5 mL di soluzione, corrispondenti ad una concentrazione di 2,5 mg/mL.

*Un analogo del peptide glucagone-simile 2 (GLP-2) prodotto con cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è bianca e il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Revestive è indicato per il trattamento di pazienti di 1 anno di età e oltre affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della sindrome della SBS.

Il trattamento non deve essere iniziato prima di aver ragionevolmente presupposto che il paziente sia stabile dopo un periodo di adattamento intestinale. L'ottimizzazione e la stabilizzazione del supporto nutrizionale e di liquidi per via endovenosa devono essere effettuate prima di iniziare il trattamento.

Le valutazioni cliniche eseguite dal medico devono tenere in considerazione gli obiettivi terapeutici individuali e le preferenze dei pazienti. Il trattamento deve essere interrotto se non si ottiene alcun miglioramento generale delle condizioni del paziente. L'efficacia e la sicurezza in tutti i pazienti devono essere attentamente monitorate su base continuativa in accordo con le linee guida del trattamento clinico.

Posologia

Popolazione pediatrica (≥ 1 anno)

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della SBS pediatrica.

La dose raccomandata di Revestive nei bambini e negli adolescenti (da 1 a 17 anni di età) è 0,05 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno. Il volume da iniettare in base al peso corporeo, quando si utilizza il flaconcino con dosaggio di 1,25 mg, è riportato di seguito nella Tabella 1. Per i pazienti pediatrici di peso corporeo >20 kg, deve essere utilizzato il flaconcino con dosaggio di 5 mg.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere iniettata prima possibile nell'arco dello stesso giorno. Si raccomanda un periodo di trattamento di 6 mesi prima di valutarne l'effetto. Nei bambini di età inferiore a due anni, il trattamento deve essere valutato dopo 12 settimane. Non ci sono dati disponibili in pazienti pediatrici dopo 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1

Peso corporeo	Dosaggio di 1,25 mg Volume da iniettare
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	Usare il flaconcino con dosaggio di 5 mg

I dati al momento disponibili nei bambini al di sotto di 1 anno di età sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti pediatrici con compromissione renale lieve. Nei pazienti pediatrici con compromissione renale moderata e severa (clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min) e con malattia renale allo stadio terminale, la dose giornaliera deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti pediatrici con compromissione epatica lieve e moderata sulla base di uno studio condotto in soggetti adulti di grado B secondo la classificazione di Child-Pugh. Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita deve essere somministrata una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea, alternando i siti fra 1 dei 4 quadranti addominali. Nel caso in cui l'iniezione nell'addome sia ostacolata da dolore, cicatrici o inspessimento del tessuto, può anche essere utilizzata la coscia. Revestive non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o tracce residue di tetraciclina.

Patologia maligna attiva o sospetta.

Pazienti con anamnesi di patologie maligne nel tratto gastrointestinale, incluso il sistema epatobiliare ed il pancreas, negli ultimi cinque anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ogni volta che si somministra Revestive a un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale, al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto.

Adulti

Polipi colo-rettali

Al momento di iniziare la terapia con Revestive deve essere eseguita una colonscopia con escissione di eventuali polipi. Si raccomanda di eseguire una colonscopia (o altra metodica di imaging) di controllo una volta all'anno per i primi 2 anni della terapia con Revestive. Sono raccomandate ulteriori colonscopie ad intervalli di almeno cinque anni. Una valutazione individuale della necessità di aumentare la frequenza di monitoraggio deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche del paziente (es. età, malattia di base). Vedere anche paragrafo 5.1. Se viene trovato un polipo, si raccomanda di seguire le linee guida applicabili per il follow-up del polipo. In caso di patologia maligna, la terapia con Revestive deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.3).

Neoplasia gastrointestinale incluso il tratto epatobiliare

In uno studio di carcinogenesi nel ratto, sono stati identificati tumori benigni nell'intestino tenue e nei dotti biliari extraepatici. Queste osservazioni non sono state confermate negli studi clinici con durata superiore ad un anno. Se viene individuata una neoplasia, essa deve essere rimossa. In caso di patologia maligna, il trattamento con Revestive deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Cistifellea e dotti biliari

Casi di colecistite, colangite e colelitiasi sono stati riportati negli studi clinici. In caso di sintomi a carico di cistifellea o dotti biliari, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive.

Patologie pancreatiche

Negli studi clinici sono stati riportati eventi avversi a carico del pancreas, come pancreatite cronica e acuta, stenosi del dotto pancreatico, infezione al pancreas e aumento di amilasi e lipasi nel sangue. In caso di eventi avversi a carico del pancreas, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive.

Monitoraggio di intestino tenue, cistifellea e dotti biliari e pancreas

I pazienti con SBS devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza in accordo con le linee guida per il trattamento clinico. Questo di solito comprende il monitoraggio della funzionalità dell'intestino tenue, della cistifellea e dei dotti biliari e del pancreas per rilevare eventuali segni e sintomi e, se indicati, esami di laboratorio aggiuntivi ed appropriate tecniche diagnostiche per immagini.

Occlusione intestinale

Negli studi clinici sono stati riportati casi di occlusione intestinale. In caso di occlusioni intestinali ricorrenti, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive.

Sovraccarico di liquidi ed Equilibrio Elettrolitico

Per evitare il sovraccarico di liquidi o la disidratazione, nei pazienti che assumono Revestive è necessario un attento aggiustamento del supporto parenterale. L'equilibrio elettrolitico e lo stato dei liquidi devono essere attentamente monitorati durante il trattamento, in particolar modo durante la risposta terapeutica iniziale e l'interruzione del trattamento con Revestive.

Sovraccarico di liquidi:

Negli studi clinici è stato osservato il sovraccarico di liquidi. Gli eventi avversi di sovraccarico di liquidi si sono verificati con maggiore frequenza durante le prime 4 settimane di terapia e sono diminuiti nel corso del tempo.

A causa di un aumentato assorbimento dei liquidi, i pazienti con patologie cardiovascolari, come insufficienza cardiaca e ipertensione, devono essere monitorati per rilevare un possibile sovraccarico di liquidi, soprattutto all'inizio della terapia. I pazienti devono essere avvertiti di contattare il proprio medico in caso di improvviso aumento di peso, gonfiore del viso, gonfiore alle caviglie e/o dispnea. In generale, il sovraccarico di liquidi può essere prevenuto con una appropriata e tempestiva valutazione del fabbisogno di nutrizione parenterale. Questa valutazione deve essere condotta più frequentemente durante i primi mesi di trattamento.

Negli studi clinici è stata osservata l'insufficienza cardiaca congestizia. In caso di un significativo aggravamento della patologia cardiovascolare, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive.

Disidratazione:

I pazienti con SBS sono sensibili alla disidratazione, che può portare a insufficienza renale acuta. Nei pazienti trattati con Revestive, il supporto parenterale deve essere ridotto con cautela e non deve essere interrotto bruscamente. Lo stato dei liquidi del paziente deve essere valutato dopo la riduzione del supporto parenterale e deve essere effettuato il relativo aggiustamento, se necessario.

Medicinali concomitanti

I pazienti trattati per via orale con medicinali concomitanti che richiedano una titolazione o che abbiano un indice terapeutico ristretto devono essere strettamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

Condizioni cliniche particolari

Revestive non è stato studiato nei pazienti con malattie concomitanti severe, clinicamente instabili (es. malattie cardiovascolari, respiratorie, renali, infettive, endocrine, epatiche o del SNC) o nei pazienti con patologie maligne negli ultimi cinque anni (vedere paragrafo 4.3). In questi casi Revestive deve essere prescritto con cautela.

Compromissione epatica

Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa. I dati derivati dall'uso in pazienti con compromissione epatica moderata non suggeriscono la necessità di restrizioni per l'uso.

Interruzione del trattamento

A causa del rischio di disidratazione, l'interruzione del trattamento con Revestive deve essere gestita con attenzione.

Popolazione pediatrica

Vedere anche le precauzioni generali per gli adulti nel rispettivo paragrafo.

Polipi colo-rettali/neoplasia colo-rettale

Prima di iniziare il trattamento con Revestive, per tutti i bambini e adolescenti deve essere eseguito l'esame del sangue occulto nelle feci. Una colonscopia/sigmoidoscopia è richiesta qualora si evidenzia la presenza inspiegabile di sangue nelle feci. Successivamente, l'esame del sangue occulto nelle feci deve essere eseguito annualmente nei bambini e negli adolescenti durante il trattamento con Revestive.

La colonscopia/sigmoidoscopia è raccomandata per tutti i bambini e adolescenti dopo un anno di trattamento, successivamente ogni 5 anni durante il trattamento continuo con Revestive e in caso di sanguinamento gastrointestinale di nuova comparsa o inspiegabile.

Eccipienti

Revestive contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

È necessaria cautela quando si somministra Revestive a persone con una ipersensibilità nota alla tetraciclina (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacocinetica con altri farmaci. Uno studio *in vitro* indica che teduglutide non inibisce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Sulla base dell'effetto farmacodinamico di teduglutide, vi è la possibilità di un aumento dell'assorbimento dei medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Revestive in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Revestive durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se teduglutide sia escreta nel latte materno. Nei ratti, dopo una singola iniezione sottocutanea di 25 mg/kg la concentrazione media di teduglutide nel latte era meno del 3% della concentrazione plasmatica materna. Il rischio per i neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Revestive durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti di teduglutide sulla fertilità nell'uomo. I dati negli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Revestive altera lievemente la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta e di usare macchinari. Tuttavia, negli studi clinici sono stati riportati casi di sincope (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi potrebbero influenzare la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse sono state ricavate da 2 studi clinici con teduglutide controllati verso placebo condotti su 109 pazienti adulti affetti da SBS trattati con dosi di 0,05 mg/kg/die e 0,10 mg/kg/die per un massimo di 24 settimane. Il 52% circa dei pazienti trattati con teduglutide ha manifestato reazioni avverse (vs 36% dei pazienti trattati con placebo). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state dolore e distensione addominale (45%), infezioni delle vie respiratorie (28%) (incluse nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori), nausea (26%), reazioni nella sede di iniezione (26%), mal di testa (16%) e vomito (14%). Circa il 38% dei pazienti con stoma trattati ha avuto complicazioni dello stoma gastrointestinale. La maggior parte di queste reazioni è stata lieve o moderata.

Non sono stati identificati nuovi segnali in termini di sicurezza in pazienti esposti a teduglutide alla dose di 0,05 mg/kg/die per periodi fino a 30 mesi in uno studio di estensione in aperto a lungo termine.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono di seguito elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di

frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Tutte le reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing sono indicate *in corsivo*.

Frequenza	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie*	<i>Malessere simil-influenzale</i>		
Disturbi del sistema immunitario				<i>Ipersensibilità</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito Sovraccarico di liquidi		
Disturbi psichiatrici		Ansia Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa			
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca congestizia		
Patologie vascolari			Sincope	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Dispnea		
Patologie gastrointestinali	Distensione addominale Dolore addominale Nausea Vomito	Polipo del colon-retto Stenosi del colon Flatulenza Occlusione intestinale Stenosi del dotto pancreatico Pancreatite [†] Stenosi dell'intestino tenue	Polipo duodenale	<i>Polipo gastrico</i>
Patologie epatobiliari		Colecistite Colecistite acuta		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di iniezione [‡]	Edema periferico		<i>Ritenzione di liquidi</i>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicazione dello stoma gastrointestinale			
*Comprende i seguenti termini preferiti: nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori.				
[†] Comprende i seguenti termini preferiti: pancreatite, <i>pancreatite acuta</i> e pancreatite cronica.				
[‡] Comprende i seguenti termini preferiti: ematoma in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed emorragia in sede di iniezione.				

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Coerentemente con le proprietà potenzialmente immunogeniche dei medicinali che contengono peptidi, la somministrazione di Revestive può potenzialmente indurre lo sviluppo di anticorpi. Sulla base dei dati integrati di due studi clinici in adulti con SBS (uno studio randomizzato controllato verso placebo della durata di 6 mesi, seguito da uno studio in aperto della durata di 24 mesi), lo sviluppo di

anticorpi anti-teduglutide nei soggetti trattati con somministrazione sottocutanea di 0,05 mg/kg di teduglutide una volta al giorno è stato pari a 3% (2/60) al Mese 3, 17% (13/77) al Mese 6, 24% (16/67) al Mese 12, 33% (11/33) al Mese 24 e 48% (14/29) al Mese 30. In studi di fase 3 su pazienti con SBS trattati con teduglutide per ≥ 2 anni, il 28% dei pazienti ha sviluppato anticorpi contro le proteine di *E. coli* (proteine residue della cellula ospite derivanti dalla produzione). La formazione di anticorpi non è stata associata a eventi clinicamente rilevanti per la sicurezza, a ridotta efficacia o a modifiche della farmacocinetica di Revestive.

Reazioni nella sede di iniezione

Reazioni nella sede di iniezione si sono verificate nel 26% dei pazienti con SBS trattati con teduglutide, rispetto al 5% dei pazienti nel braccio placebo. Le reazioni includevano ematoma, eritema, dolore, tumefazione ed emorragia nella sede di iniezione (vedere anche paragrafo 5.3). La maggior parte delle reazioni era di severità moderata e nessun evento ha comportato l'interruzione del farmaco.

Proteina C-reattiva

Entro i primi sette giorni di trattamento con teduglutide sono stati osservati modesti aumenti della proteina C-reattiva di circa 25 mg/l, che diminuivano continuamente proseguendo con le iniezioni giornaliere. Dopo 24 settimane di trattamento con teduglutide, i pazienti hanno mostrato un lieve incremento complessivo della proteina C-reattiva mediamente di circa 1,5 mg/l. Queste variazioni non erano associate ad alcuna alterazione degli altri parametri di laboratorio né ad alcun sintomo clinico riportato. Non sono stati osservati aumenti medi di rilevanza clinica della proteina C-reattiva rispetto al basale in seguito al trattamento a lungo termine con teduglutide per periodi fino a 30 mesi.

Popolazione pediatrica

In due studi clinici completati sono stati arruolati 87 soggetti pediatrici (da 1 a 17 anni di età), esposti a teduglutide per un periodo fino a 6 mesi. Nessun soggetto ha interrotto gli studi a causa di un evento avverso. Nel complesso, il profilo di sicurezza di teduglutide (compresi il tipo e la frequenza di reazioni avverse e l'immunogenicità) nei bambini e negli adolescenti (1-17 anni di età) è risultato simile a quello degli adulti.

In uno studio clinico completato in soggetti pediatrici, (di età gestazionale corretta compresa tra 4 e 12 mesi) sono stati randomizzati in totale 10 soggetti, 5 nel braccio con teduglutide e 5 nel braccio con terapia standard e di questi otto soggetti hanno portato a termine lo studio. Gli eventi avversi riportati nello studio erano coerenti con il profilo di sicurezza osservato nei precedenti studi pediatrici e non sono state identificate nuove problematiche di sicurezza.

I dati di sicurezza a lungo termine non sono ancora disponibili per la popolazione pediatrica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose massima di teduglutide studiata durante lo sviluppo clinico è stata di 86 mg/die per 8 giorni. Non sono state rilevate reazioni avverse sistemiche inattese (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere strettamente monitorato dal personale medico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX08.

Meccanismo d'azione

Il peptide glucagone-simile 2 (GLP-2) fisiologicamente presente nell'uomo è un peptide secreto dalle cellule L dell'intestino, noto per incrementare il flusso di sangue intestinale e portale, inibire la secrezione acida gastrica e ridurre la motilità intestinale. Teduglutide è un analogo del GLP-2. In diversi studi preclinici, è stato dimostrato che teduglutide preserva l'integrità della mucosa promuovendo la riparazione e la normale crescita dell'intestino attraverso un incremento dell'altezza dei villi e della profondità delle cripte.

Effetti farmacodinamici

Analogamente al GLP-2, teduglutide è costituita da una catena di 33 aminoacidi con un aminoacido alanina in posizione due N-terminale sostituito da una glicina. La singola sostituzione aminoacidica rispetto al GLP-2 fisiologico comporta una resistenza alla degradazione *in vivo* da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV), con conseguente estensione dell'emivita. Teduglutide incrementa l'altezza dei villi e la profondità delle cripte dell'epitelio intestinale.

Sulla base dei risultati degli studi preclinici (vedere paragrafi 4.4 e 5.3) e del meccanismo d'azione proposto con effetti trofici sulla mucosa intestinale, sembra esistere un rischio di innesco di neoplasie dell'intestino tenue e/o del colon. Gli studi clinici condotti non hanno potuto né escludere né confermare tale aumentato rischio. Si sono verificati alcuni casi di polipi benigni del colon-retto durante il corso delle sperimentazioni, tuttavia, la frequenza non è risultata aumentata rispetto ai pazienti trattati con placebo. In aggiunta alla necessità di una colonscopia con rimozione dei polipi prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4), deve essere valutata per ciascun paziente la necessità di un programma di monitoraggio intensificato basato sulle caratteristiche del paziente (es. età e malattia di base, precedenti casi di polipi, ecc.).

Efficacia clinica

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici di età inferiore a 1 anno

Uno studio multicentrico di 24 settimane, randomizzato, in aperto, è stato condotto su 10 pazienti neonati da 4 a 12 mesi di età con sindrome dell'intestino corto e dipendenti dal supporto parenterale. L'obiettivo era valutare la sicurezza, l'efficacia/la farmacodinamica e la farmacocinetica di teduglutide. I soggetti sono stati randomizzati in 2 gruppi, il braccio con terapia standard (SOC) (n = 5) e il braccio di trattamento con teduglutide (TED) 0,05 mg/kg/die (n = 5).

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Sulla base dei dati del diario del soggetto, 3 (60,0%) soggetti arruolati nel braccio TED e 1 (20,0%) soggetto nel braccio SOC hanno manifestato una riduzione almeno pari al 20% del volume di supporto parenterale (PS) alla fine del trattamento (EOT) rispetto al basale (per 2 soggetti nel braccio SOC i dati erano mancanti).

Sulla base dei dati del diario del soggetto, il volume medio (\pm DS) di PS al basale era pari a $95,3 \pm 45,93$ ml/kg/die per i soggetti nel braccio TED. La variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/die, corrispondente a una variazione percentuale media di $-24,8 \pm 34,72\%$. Il volume medio (\pm DS) di PS al basale era pari a $70,9 \pm 14,44$ ml/kg/die per i soggetti nel braccio SOC. La variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/die, corrispondente a una variazione percentuale media di $-16,8 \pm 16,39\%$.

Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale

Sulla base dei dati del diario del soggetto, la variazione percentuale media dell'apporto calorico del PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-27,0 \pm 29,47\%$ per i soggetti nel braccio TED e $-13,7 \pm 21,87\%$ nel braccio SOC.

Svezramento completo

Nessun soggetto ha raggiunto l'autonomia enterale, ovvero il completo svezzamento dal PS nel corso dello studio.

Riduzione del tempo di infusione

Sulla base dei dati del diario del soggetto, le ore di utilizzo di PS al basale in media al giorno erano pari a $11,2 \pm 0,79$ ore nel braccio di trattamento con teduglutide. La variazione media nell'uso quotidiano di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-3,1 \pm 3,31$ ore, corrispondente a una variazione percentuale media di $-28,9 \pm 30,61\%$. Le ore di utilizzo di PS al basale in media al giorno erano pari a $13,0 \pm 1,47$ ore nel braccio SOC. La variazione media nell'uso quotidiano di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-0,3 \pm 0,63$ ore, corrispondente a una variazione percentuale media di $-1,9 \pm 4,59\%$.

Sulla base dei dati del diario del soggetto, il numero di giorni alla settimana di utilizzo di PS al basale in media era pari a $6,7 \pm 0,45$ giorni/settimana nel braccio TED. La variazione media del numero di giorni alla settimana di utilizzo di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-1,9 \pm 2,01$ giorni/settimana, corrispondente a una variazione percentuale media di $-28,5 \pm 30,05\%$. Il numero di giorni alla settimana di utilizzo di PS al basale in media era pari a $7,0 \pm 0,00$ giorni/settimana nel braccio SOC. Nel braccio SOC, non è stata osservata alcuna variazione del PS giornaliero all'EOT rispetto al basale.

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni

I dati di efficacia presentati sono derivati da 2 studi controllati in pazienti pediatrici di durata fino a 24 settimane. Questi studi hanno incluso 101 pazienti nelle seguenti fasce di età: 5 pazienti di 1-2 anni, 56 pazienti da 2 a <6 anni, 32 pazienti da 6 a <12 anni, 7 pazienti da 12 a <17 anni e 1 paziente da 17 a <18 anni. Nonostante la limitata dimensione del campione, che non ha consentito significativi confronti statistici, in tutte le fasce d'età sono state osservate riduzioni numeriche clinicamente significative del fabbisogno di supporto parenterale.

Teduglutide è stata oggetto di uno studio clinico in aperto, della durata di 12 settimane, in 42 soggetti pediatrici di età compresa tra 1 anno e 14 anni con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale. Gli obiettivi dello studio erano valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di teduglutide rispetto allo standard di cura. Tre (3) dosi di teduglutide, $0,0125 \text{ mg/kg/die}$ ($n = 8$), $0,025 \text{ mg/kg/die}$ ($n = 14$) e $0,05 \text{ mg/kg/die}$ ($n = 15$), sono state studiate per 12 settimane. Cinque (5) soggetti sono stati arruolati in una coorte trattata con lo standard di cura.

Interruzione completa della nutrizione parenterale

Tre soggetti (3/15, 20%) che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 12. Dopo un periodo di washout di 4 settimane, due di questi pazienti hanno ripreso il supporto nutrizionale parenterale.

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Alla Settimana 12, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a $-2,57 (\pm 3,56) \text{ l/settimana}$, in correlazione a una riduzione media di $-39,11\% (\pm 40,79)$, rispetto a $0,43 (\pm 0,75) \text{ l/settimana}$, in correlazione a un aumento del $7,38\% (\pm 12,76)$ nella coorte trattata con lo standard di cura. Alla Settimana 16 (4 settimane dopo la fine del trattamento) riduzioni del volume di nutrizione parenterale rimanevano evidenti, ma inferiori a quelle osservate alla Settimana 12, quando i soggetti erano ancora trattati con teduglutide (riduzione media di $-31,80\% (\pm 39,26)$, rispetto a un aumento del $3,92\% (\pm 16,62)$ nel gruppo dello standard di cura).

Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale

Alla Settimana 12, si è osservata una variazione media di -35,11% ($\pm 53,04$) rispetto al basale nel consumo di calorie assunte con la nutrizione parenterale, nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico. La variazione corrispondente nella coorte sottoposta allo standard di cura è stata del 4,31% ($\pm 5,36$). Alla Settimana 16, il consumo di calorie derivate dalla nutrizione parenterale è continuato a diminuire, con variazioni percentuali medie rispetto al basale di -39,15% ($\pm 39,08$), rispetto a -0,87% ($\pm 9,25$) per la coorte sottoposta allo standard di cura.

Aumenti del volume di nutrizione enterale e delle calorie assunte per via enterale

Sulla base dei dati prescritti, la variazione percentuale media rispetto al basale alla Settimana 12 del volume enterale, nella popolazione ITT, è stata pari al 25,82% ($\pm 41,59$), rispetto al 53,65% ($\pm 57,01$) nella coorte trattata con lo standard di cura. Il corrispondente aumento delle calorie assunte per via enterale è stato del 58,80% ($\pm 64,20$), rispetto al 57,02% ($\pm 55,25$) nella coorte trattata con lo standard di cura.

Riduzione del tempo di infusione

La riduzione media dal basale alla Settimana 12 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, nella popolazione ITT sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a -1,36 ($\pm 2,37$) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -24,49% ($\pm 42,46$). Non c'è stata nessuna variazione rispetto al basale nella coorte sottoposta allo standard di cura. Quattro soggetti (26,7%) trattati con la dose raccomandata di teduglutide hanno conseguito una riduzione di almeno tre giorni del fabbisogno di nutrizione parenterale.

Alla Settimana 12, sulla base dei dati tratti dai diari personali, i soggetti hanno evidenziato riduzioni percentuali medie del 35,55% ($\pm 35,23$) ore per giorno rispetto al basale, corrispondenti a riduzioni delle ore/giorno di utilizzo della nutrizione parenterale di -4,18 ($\pm 4,08$), mentre i soggetti nella coorte sottoposta allo standard di cura hanno mostrato una variazione minima di questo parametro allo stesso punto di rilevazione temporale.

Un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 24 settimane è stato condotto in 59 soggetti pediatrici di età da 1 a 17 anni dipendenti dal supporto nutrizionale parenterale. L'obiettivo era valutare la sicurezza/tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di teduglutide. Sono state studiate due dosi di teduglutide: 0,025 mg/kg/die (n = 24) e 0,05 mg/kg/die (n = 26); 9 soggetti sono stati arruolati nel braccio trattato con lo standard di cura. La randomizzazione è stata stratificata per età tra i gruppi di dose. I risultati sotto riportati corrispondono alla popolazione ITT alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die.

Interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale

Tre (3) soggetti pediatrici del gruppo trattato con 0,05 mg/kg gruppo hanno raggiunto l'endpoint aggiuntivo di autonomia enterale entro la settimana 24.

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Sulla base dei dati derivati dai diari personali, 18 (69,2%) soggetti nel gruppo trattato con 0,05 mg/kg/die hanno conseguito l'endpoint primario di riduzione $\geq 20\%$ del volume di nutrizione parenterale/endovenosa alla fine del trattamento, rispetto al basale; nel braccio trattato con lo standard di cura, 1 (11,1%) soggetto ha raggiunto questo endpoint.

Alla Settimana 24, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale, secondo i dati tratti dai diari personali, è stata pari a -23,30 ($\pm 17,50$) mL/kg/die, corrispondenti a -41,57% ($\pm 28,90$); la variazione media nel braccio trattato con lo standard di cura è stata pari a -6,03 ($\pm 4,5$) mL/kg/die, corrispondenti a -10,21% [$\pm 13,59$]).

Riduzione del tempo di infusione

Alla Settimana 24, vi è stata una riduzione del tempo di infusione pari a -3,03 ($\pm 3,84$) ore/giorno nel braccio trattato con 0,05 mg/kg/die, corrispondenti a una variazione percentuale di -26,09% ($\pm 36,14$). La variazione rispetto al basale nella coorte trattata con lo standard di cura è stata pari a -0,21 ($\pm 0,69$) ore/giorno (-1,75% [$\pm 5,89$]).

La riduzione media dal basale alla Settimana 24 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, sulla base dei dati tratti dai diari personali, è stata pari a -1,34 ($\pm 2,24$) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -21,33% ($\pm 34,09$). Non vi è stata alcuna riduzione dei giorni di infusione parenterale/endovenosa alla settimana nel braccio trattato con lo standard di cura.

Adulti

Teduglutide è stata studiata in 17 pazienti con SBS inseriti in cinque gruppi di trattamento che usavano dosi di 0,03, 0,10 o 0,15 mg/kg di teduglutide una volta al giorno, oppure 0,05 o 0,075 mg/kg due volte al giorno in uno studio di dose-ranging in aperto, multicentrico, della durata di 21 giorni. Il trattamento ha comportato un aumento dell'assorbimento gastrointestinale di liquidi di circa 750-1000 mL/die con miglioramenti dell'assorbimento di macronutrienti ed elettroliti, diminuzione della escrezione di fluidi e macronutrienti attraverso lo stomaco o le feci e incremento delle principali modificazioni strutturali e funzionali nella mucosa intestinale. Le modificazioni strutturali sono state di natura transitoria e sono ritornate ai livelli basali entro tre settimane dalla sospensione del trattamento.

Nello studio pivotal di fase 3, in doppio cieco controllato verso placebo in pazienti con SBS che necessitavano di nutrizione parenterale, 43 pazienti sono stati randomizzati alla dose di 0,05 mg/kg/die di teduglutide e 43 pazienti al placebo per un massimo di 24 settimane.

La percentuale di soggetti trattati con teduglutide che hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale dal 20% al 100% alle Settimane 20 e 24 è stata in modo statisticamente significativo diversa dal placebo (27 su 43 soggetti, 62,8% vs 13 su 43 pazienti, 30,2%, $p=0,002$). Il trattamento con teduglutide ha portato a una riduzione di 4,4 l/settimana del bisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 12,9 litri) rispetto a 2,3 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 13,2 litri) del trattamento con placebo per 24 settimane. Ventuno pazienti (21) trattati con teduglutide (48,8%) rispetto a 9 trattati con placebo (20,9%) hanno ottenuto almeno un giorno di riduzione nella somministrazione della nutrizione parenterale ($p=0,008$).

Il novantasette per cento (97%) dei pazienti (37 dei 39 pazienti trattati con teduglutide) che hanno completato lo studio controllato verso placebo è stato arruolato in uno studio di estensione a lungo termine, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto 0,05 mg/kg di Revestive al giorno per un massimo di ulteriori 2 anni. In totale hanno partecipato a questo studio di estensione 88 pazienti, 39 dei quali trattati con placebo e 12 arruolati, ma non randomizzati, nel precedente studio; 65 degli 88 pazienti hanno completato lo studio di estensione. Si sono avute evidenze continue di risposta aumentata al trattamento fino a 2,5 anni in tutti i gruppi esposti a teduglutide in termini di riduzione del volume della nutrizione parenterale, guadagno di giorni aggiuntivi senza bisogno di nutrizione parenterale alla settimana e raggiungimento dell'interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale.

Trenta (30) dei 43 pazienti trattati con teduglutide nello studio pivotal che sono entrati nello studio di estensione hanno completato un trattamento totale di 30 mesi. Tra di essi, 28 pazienti (93%) hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale del 20% o superiore. Tra i pazienti che hanno risposto al trattamento nello studio pivotal e che hanno completato lo studio di estensione, 21 pazienti su 22 (96%) hanno mantenuto la risposta a teduglutide dopo altri 2 anni di trattamento continuativo.

La riduzione media della nutrizione parenterale ($n=30$) è stata di 7,55 l/settimana (una riduzione del 65,6% rispetto al basale). Dieci (10) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide per 30 mesi. I soggetti hanno continuato la terapia con teduglutide anche se non avevano più bisogno di nutrizione parenterale. Questi 10 soggetti avevano avuto bisogno di supporto nutrizionale parenterale per 1,2-15,5 anni e prima del trattamento con teduglutide avevano avuto bisogno di 3,5 l/settimana-13,4 l/settimana di supporto nutrizionale parenterale. Al termine dello studio, 21 (70%), 18 (60%) e 18 (60%) dei 30 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana.

Dei 39 pazienti che hanno assunto placebo, 29 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 3,11 l/settimana (un'ulteriore riduzione del 28,3%). Sedici (16, 55,2%) dei 29 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 14 (48,3%), 7 (24,1%) e 5 (17,2%) pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Due (2) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide.

Dei 12 soggetti non randomizzati nello studio pivotal, 6 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 4,0 l/settimana (riduzione del 39,4% rispetto al basale, l'inizio dello studio di estensione) e 4 dei 6 pazienti che hanno completato lo studio (66,7%) hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 3 (50%), 2 (33%) e 2 (33%) dei pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Un soggetto ha interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide.

In un altro studio di fase 3 in doppio cieco, controllato verso placebo su pazienti con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale, i pazienti hanno ricevuto una dose di 0,05 mg/kg/die (n = 35), una dose di 0,10 mg/kg/die (n = 32) di teduglutide o di placebo (n = 16) per un massimo di 24 settimane.

L'analisi di efficacia primaria dei risultati dello studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con teduglutide 0,10 mg/kg/die ed il gruppo placebo, mentre la percentuale di soggetti trattati con teduglutide alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die che hanno ottenuto una riduzione almeno del 20% della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 è stata differente in modo statisticamente significativo rispetto al placebo (46% vs 6.3%, $p < 0,01$). Il trattamento con teduglutide ha determinato una riduzione di 2,5 l/settimana del fabbisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 9,6 litri) rispetto a 0,9 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 10,7 litri) nel gruppo trattato con placebo a 24 settimane.

Il trattamento con teduglutide ha indotto una crescita dell'epitelio assorbente, incrementando in maniera significativa l'altezza dei villi nell'intestino tenue.

Sessantacinque pazienti (65) sono stati inseriti in uno studio di follow-up sulla SBS per ulteriori 28 settimane di trattamento. I pazienti in trattamento con teduglutide hanno mantenuto la dose precedentemente assunta anche durante la fase di estensione, mentre i pazienti che assumevano placebo sono stati randomizzati al trattamento attivo in dose da 0,05 oppure 0,10 mg/kg/die.

Il 75% dei pazienti che nello studio iniziale avevano raggiunto almeno un 20% di riduzione della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 ha confermato questo risultato con teduglutide dopo un periodo di trattamento continuato fino a 1 anno.

La riduzione media del volume settimanale di nutrizione parenterale è stata di 4,9 l/settimana (52% di riduzione rispetto al basale) dopo un anno di trattamento continuato con teduglutide.

Due (2) pazienti che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 24. Un ulteriore paziente ha potuto interrompere la nutrizione parenterale nello studio di follow-up.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Revestive in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della SBS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A tutte le dosi teduglutide è stata rapidamente assorbita dai siti di iniezione sottocutanea con livelli plasmatici massimi rilevabili approssimativamente 3-5ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di teduglutide per via sottocutanea è alta (88%). Non è stato osservato alcun accumulo di teduglutide a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee.

Distribuzione

A seguito di somministrazione sottocutanea, teduglutide ha un volume di distribuzione apparente di 26 litri nei pazienti con SBS.

Biotrasformazione

Il metabolismo di teduglutide non è completamente noto. Dal momento che teduglutide è un peptide, è probabile che segua il principale meccanismo per il metabolismo dei peptidi.

Eliminazione

Teduglutide ha una emivita terminale di eliminazione di circa 2 ore. Dopo somministrazione endovenosa la clearance plasmatica della teduglutide era di circa 127 mL/ora/kg, che equivale alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'eliminazione renale è stata confermata in uno studio di farmacocinetica in soggetti affetti da compromissione renale. Nessun accumulo di teduglutide è stato osservato a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee.

Linearità della dose

La velocità e l'entità dell'assorbimento di teduglutide sono proporzionali alla dose con dosi sottocutanee singole e ripetute fino a 20 mg.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione sottocutanea, i modelli di farmacocinetica di popolazione hanno dimostrato una C_{max} di teduglutide simile in tutte le fasce d'età (da 4 mesi a 17 anni). Tuttavia, rispetto agli adulti, nei pazienti pediatrici da 4 mesi a 17 anni di età sono state osservate una minore esposizione (AUC) e un'emivita più breve. Il profilo farmacocinetico di Revestive in questa popolazione pediatrica, valutato dalla clearance e dal volume di distribuzione, è risultato diverso da quello osservato negli adulti dopo la correzione in base al peso corporeo. Nello specifico, la clearance diminuisce con l'aumentare dell'età da 4 mesi all'età adulta. Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici con compromissione renale da moderata a severa e malattia renale in fase terminale (ESRD).

Sesso

Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti fra i due sessi.

Anziani

In uno studio di fase 1 nessuna differenza nella farmacocinetica di teduglutide è stata rilevata nei soggetti sani di età inferiore a 65 anni rispetto a soggetti di età superiore a 65 anni. L'esperienza in soggetti di 75 anni e oltre è limitata.

Compromissione epatica

In uno studio di fase 1 è stato studiato l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 20 mg. Le esposizioni massima e globale a teduglutide dopo singole dosi sottocutanee da 20 mg erano ridotte (del 10-15%) nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto a quelle dei corrispondenti controlli sani.

Compromissione renale

In uno studio di fase 1 è stato valutato l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 10 mg. Con un progressivo peggioramento della funzionalità renale e includendo malattia renale in fase terminale, i principali parametri

farmacocinetici di teduglutide sono aumentati fino ad un fattore 2,6 (AUC_{inf}) e 2,1 (C_{max}) rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sub-cronica e cronica è stata osservata iperplasia in colecisti, dotti biliari epatici e dotti pancreatici. Queste osservazioni erano potenzialmente associate agli effetti farmacologici attesi per teduglutide e sono stati in varia misura reversibili entro un periodo di recupero di 8-13 settimane dopo somministrazione cronica.

Reazioni nella sede di iniezione

Negli studi preclinici, sono state rilevate gravi infiammazioni granulomatose associate alle sedi di iniezione.

Carcinogenesi / mutagenicità

Teduglutide è risultata negativa quando sottoposta a una serie standard di test per la genotossicità.

In uno studio di carcinogenesi nel ratto, neoplasie benigne connesse al trattamento comprendevano tumori dell'epitelio dei dotti biliari nei maschi esposti a livelli plasmatici di teduglutide circa 32 volte e 155 volte più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata (incidenza rispettivamente di 1 su 44 e 4 su 48). Adenomi della mucosa digiunale sono stati riscontrati in 1 e 5 maschi su 50 esposti a livelli plasmatici di teduglutide circa 10 volte e 155 volte più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata. Inoltre, è stato osservato un adenocarcinoma digiunale in un ratto maschio trattato con la dose più bassa testata (margine di esposizione plasmatica animale: uomo pari a circa 10 volte).

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con teduglutide sono stati condotti in ratti e conigli a dosi di 0, 2, 10 e 50 mg/kg/die per via sottocutanea. Teduglutide non è risultata associata ad effetti su parametri di attività riproduttiva, *in utero* o parametri di sviluppo misurati in studi tesi a valutare la fertilità, lo sviluppo embrio-fetale e lo sviluppo pre- e post-natale. I dati di farmacocinetica hanno dimostrato che l'esposizione a teduglutide di feti di coniglio e cuccioli di ratto lattanti è risultata molto bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

L-istidina

Mannitolo

Sodio fosfato monoidrato

Disodio fosfato eptaidrato

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri

4 anni.

Prodotto ricostituito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura fino a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore a una temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

Flaconcino (in vetro) da 3 mL con tappo in gomma (bromobutile) contenente 1,25 mg di teduglutide.

Solvente

Siringa preriempita (in vetro) con stantuffi (bromobutile) contenente 0,5 mL di solvente.

Confezione da 28 flaconcini di polvere con 28 siringhe preriempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La determinazione del numero di flaconcini necessari per la somministrazione di una dose deve essere basata sul peso di ciascun paziente e sulla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die. Ad ogni visita il medico deve pesare il paziente, determinare la dose giornaliera che deve essere somministrata fino alla visita successiva e informare di conseguenza il paziente.

Una tabella con i volumi da iniettare per la dose raccomandata in base al peso corporeo per i pazienti pediatrici è riportata al paragrafo 4.2.

La siringa preriempita deve essere assemblata con un ago per la ricostituzione.

La polvere nel flaconcino deve quindi essere sciolta aggiungendo tutto il solvente della siringa preriempita.

Il flaconcino non deve essere agitato, ma può essere fatto rotolare tra i palmi delle mani e capovolto delicatamente una volta sola. Una volta che nel flaconcino si è formata una soluzione limpida incolore, la soluzione deve essere aspirata in una siringa per iniezioni da 1 mL (o in una siringa per iniezioni da 0,5 mL o più piccola per uso pediatrico) con scala ad intervalli di 0,02 mL o inferiori (non inclusa nella confezione).

Se sono necessari due flaconcini, la procedura deve essere ripetuta per il secondo flaconcino e la soluzione aggiuntiva aspirata nella siringa da iniezione che contiene la soluzione del primo flaconcino. L'eventuale volume eccedente la dose prescritta in mL deve essere espulso ed eliminato.

La soluzione deve essere iniettata per via sottocutanea in una zona pulita dell'addome, o se ciò non fosse possibile, nella coscia (vedere paragrafo 4.2 Modo di somministrazione) utilizzando un ago sottile per iniezione sottocutanea idoneo all'uso pediatrico.

Istruzioni dettagliate sulla preparazione e l'iniezione di Revestive sono fornite nel foglio illustrativo.

La soluzione non deve essere utilizzata se è torbida o contiene particelle visibili.

Medicinale solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tutti gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/787/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 agosto 2012

Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revestive 5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 5 mg di teduglutide*.

Dopo ricostituzione, ogni flaconcino contiene 5 mg di teduglutide in 0,5 mL di soluzione, corrispondenti ad una concentrazione di 10 mg/mL.

*Un analogo del peptide glucagone-simile 2 (GLP-2) prodotto con cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è bianca e il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Revestive è indicato per il trattamento di pazienti di 1 anno di età e oltre affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della SBS.

Il trattamento non deve essere iniziato prima di aver ragionevolmente presupposto che il paziente sia stabile dopo un periodo di adattamento intestinale. L'ottimizzazione e la stabilizzazione del supporto nutrizionale e di liquidi per via endovenosa devono essere effettuate prima di iniziare il trattamento.

Le valutazioni cliniche eseguite dal medico devono tenere in considerazione gli obiettivi terapeutici individuali e le preferenze dei pazienti. Il trattamento deve essere interrotto se non si ottiene alcun miglioramento generale delle condizioni del paziente. L'efficacia e la sicurezza in tutti i pazienti devono essere attentamente monitorate su base continuativa in accordo con le linee guida del trattamento clinico.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Revestive è 0,05 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno. Il volume da iniettare in base al peso corporeo è riportato di seguito nella Tabella 1. A causa della eterogeneità della popolazione con SBS, per alcuni pazienti può essere considerata una riduzione della dose giornaliera

attentamente monitorata, per ottimizzare la tollerabilità del trattamento. Se viene dimenticata una dose, questa deve essere iniettata il prima possibile nell'arco dello stesso giorno.

L'effetto del trattamento deve essere valutato dopo 6 mesi. Dati limitati provenienti da studi clinici hanno mostrato che in alcuni pazienti la risposta al trattamento può richiedere più tempo (cioè in quelli in cui è ancora presente colon in continuità o ileo distale/terminale); se non si consegue un miglioramento generale dopo 12 mesi, la necessità di continuare il trattamento deve essere riconsiderata.

Si raccomanda il proseguimento della terapia per i pazienti che hanno interrotto completamente la nutrizione parenterale.

Tabella 1

Peso corporeo	Dosaggio di 5 mg Volume da iniettare
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

Popolazione pediatrica (≥ 1 anno)

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della SBS pediatrica.

La dose raccomandata di Revestive nei bambini e negli adolescenti (da 1 a 17 anni di età) è la stessa prevista per gli adulti (0,05 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno). Il volume da iniettare in base al peso corporeo, quando si utilizza il flaconcino con dosaggio di 5 mg, è riportato di seguito nella Tabella 2. È disponibile anche un flaconcino con dosaggio di 1,25 mg per l'uso pediatrico (pazienti di peso corporeo <20 kg).

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere iniettata prima possibile nell'arco dello stesso giorno. Si raccomanda un periodo di trattamento di 6 mesi prima di valutarne l'effetto. Nei bambini di età inferiore a due anni, il trattamento deve essere valutato dopo 12 settimane. Non ci sono dati disponibili in pazienti pediatrici dopo 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 2

Peso corporeo	Dosaggio di 5 mg Volume da iniettare
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	Vedere Tabella 1 nel paragrafo “Adulti”.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti adulti o pediatrici con compromissione renale lieve. Nei pazienti adulti o pediatrici con compromissione renale moderata e severa (clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min) e con malattia renale allo stadio terminale, la dose giornaliera deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata sulla base di uno studio condotto in soggetti di grado B secondo la classificazione di Child-Pugh. Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

I dati al momento disponibili nei bambini al di sotto di 1 anno di età sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita deve essere somministrata una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea, alternando i siti fra 1 dei 4 quadranti addominali. Nel caso in cui l'iniezione nell'addome sia ostacolata da dolore, cicatrici o inspessimento del tessuto, può anche essere utilizzata la coscia. Revestive non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o tracce residue di tetraciclina.

Patologia maligna attiva o sospetta.

Pazienti con anamnesi di patologie maligne nel tratto gastrointestinale, inclusi sistema epatobiliare ed il pancreas, negli ultimi cinque anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ogni volta che si somministra Revestive a un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale, al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto.

Adulti

Polipi colo-rettali

Al momento di iniziare la terapia con Revestive deve essere eseguita una colonscopia con escissione di eventuali polipi. Si raccomanda di eseguire una colonscopia (o altra metodica di imaging) di controllo una volta all'anno per i primi 2 anni della terapia con Revestive. Sono raccomandate ulteriori colonscopie ad intervalli di almeno cinque anni. Una valutazione individuale della necessità di aumentare la frequenza di monitoraggio deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche del paziente (es. età, malattia di base). Vedere anche paragrafo 5.1. Se viene trovato un polipo, si raccomanda di seguire le linee guida applicabili per il follow-up del polipo. In caso di patologia maligna, la terapia con Revestive deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.3).

Neoplasia gastrointestinale incluso il tratto epatobiliare

In uno studio di carcinogenesi nel ratto, sono stati identificati tumori benigni nell'intestino tenue e nei dotti biliari extraepatici. Queste osservazioni non sono state confermate negli studi clinici con durata superiore ad un anno. Se viene individuata una neoplasia, essa deve essere rimossa. In caso di patologia maligna, il trattamento con Revestive deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Cistifellea e dotti biliari

Casi di colecistite, colangite e colelitiasi sono stati riportati negli studi clinici. In caso di sintomi a carico di cistifellea o dotti biliari, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive.

Patologie pancreatiche

Negli studi clinici sono stati riportati eventi avversi a carico del pancreas, come pancreatite cronica e acuta, stenosi del dotto pancreatico, infezione al pancreas e aumento di amilasi e lipasi nel sangue. In caso di eventi avversi a carico del pancreas, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive.

Monitoraggio di intestino tenue, cistifellea e dotti biliari e pancreas

I pazienti con SBS devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza in accordo con le linee guida per il trattamento clinico. Questo di solito comprende il monitoraggio della funzionalità dell'intestino tenue, della cistifellea e dei dotti biliari e del pancreas per rilevare eventuali segni e sintomi e, se indicati, esami di laboratorio aggiuntivi ed appropriate tecniche diagnostiche per immagini.

Occlusione intestinale

Negli studi clinici sono stati riportati casi di occlusione intestinale. In caso di occlusioni intestinali ricorrenti, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive.

Sovraccarico di liquidi ed Equilibrio Elettrolitico

Per evitare il sovraccarico di liquidi o la disidratazione, nei pazienti che assumono Revestive è necessario un attento aggiustamento del supporto parenterale. L'equilibrio elettrolitico e lo stato dei liquidi devono essere attentamente monitorati durante il trattamento, in particolar modo durante la risposta terapeutica iniziale e l'interruzione del trattamento con Revestive.

Sovraccarico di liquidi:

Negli studi clinici è stato osservato il sovraccarico di liquidi. Gli eventi avversi di sovraccarico di liquidi si sono verificati con maggiore frequenza durante le prime 4 settimane di terapia e sono diminuiti nel corso del tempo.

A causa di un aumentato assorbimento dei liquidi, i pazienti con patologie cardiovascolari, come insufficienza cardiaca e ipertensione, devono essere monitorati per rilevare un possibile sovraccarico di liquidi, soprattutto all'inizio della terapia. I pazienti devono essere avvertiti di contattare il proprio medico in caso di improvviso aumento di peso, gonfiore del viso, gonfiore alle caviglie e/o dispnea. In generale, il sovraccarico di liquidi può essere prevenuto con una appropriata e tempestiva valutazione del fabbisogno di nutrizione parenterale. Questa valutazione deve essere condotta più frequentemente durante i primi mesi di trattamento.

Negli studi clinici è stata osservata l'insufficienza cardiaca congestizia. In caso di un significativo aggravamento della patologia cardiovascolare, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive.

Disidratazione:

I pazienti con SBS sono sensibili alla disidratazione, che può portare a insufficienza renale acuta. Nei pazienti trattati con Revestive, il supporto parenterale deve essere ridotto con cautela e non deve essere interrotto bruscamente. Lo stato dei liquidi del paziente deve essere valutato dopo la riduzione del supporto parenterale e deve essere effettuato il relativo aggiustamento, se necessario.

Medicinali concomitanti

I pazienti trattati per via orale con medicinali concomitanti che richiedano una titolazione o che abbiano un indice terapeutico ristretto devono essere strettamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

Condizioni cliniche particolari

Revestive non è stato studiato nei pazienti con malattie concomitanti severe, clinicamente instabili (es. malattie cardiovascolari, respiratorie, renali, infettive, endocrine, epatiche o del SNC) o nei pazienti con patologie maligne negli ultimi cinque anni (vedere paragrafo 4.3). In questi casi Revestive deve essere prescritto con cautela.

Compromissione epatica

Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa. I dati derivati dall'uso in pazienti con compromissione epatica moderata non suggeriscono la necessità di restrizioni per l'uso.

Interruzione del trattamento

A causa del rischio di disidratazione, l'interruzione del trattamento con Revestive deve essere gestita con attenzione.

Popolazione pediatrica

Vedere anche le precauzioni generali per gli adulti nel rispettivo paragrafo.

Polipi colo-rettali/neoplasia colo-rettale

Prima di iniziare il trattamento con Revestive, per tutti i bambini e adolescenti deve essere eseguito l'esame del sangue occulto nelle feci. Una colonscopia/sigmoidoscopia è richiesta qualora si evidenzia la presenza inspiegabile di sangue nelle feci. Successivamente, l'esame del sangue occulto nelle feci deve essere eseguito annualmente nei bambini e negli adolescenti durante il trattamento con Revestive.

La colonscopia/sigmoidoscopia è raccomandata per tutti i bambini e adolescenti dopo un anno di trattamento, successivamente ogni 5 anni durante il trattamento continuo con Revestive e in caso di sanguinamento gastrointestinale di nuova comparsa o inspiegabile.

Eccipienti

Revestive contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

È necessaria cautela quando si somministra Revestive a persone con una ipersensibilità nota alla tetraciclina (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacocinetica con altri farmaci. Uno studio *in vitro* indica che teduglutide non inibisce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Sulla base dell'effetto farmacodinamico di teduglutide, vi è la possibilità di un aumento dell'assorbimento dei medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Revestive in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Revestive durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se teduglutide sia escreta nel latte materno. Nei ratti, dopo una singola iniezione sottocutanea di 25 mg/kg la concentrazione media di teduglutide nel latte era meno del 3% della concentrazione plasmatica materna. Il rischio per i neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Revestive durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti di teduglutide sulla fertilità nell'uomo. I dati negli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Revestive altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, negli studi clinici sono stati riportati casi di sincope (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi potrebbero influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse sono state ricavate da 2 studi clinici con teduglutide controllati verso placebo condotti su 109 pazienti affetti da SBS trattati con dosi di 0,05 mg/kg/die e 0,10 mg/kg/die per un massimo di 24 settimane. Il 52% circa dei pazienti trattati con teduglutide ha manifestato reazioni avverse (vs 36% dei pazienti trattati con placebo). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state dolore e distensione addominale (45%), infezioni delle vie respiratorie (28%) (incluse nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori), nausea (26%), reazioni nella sede di iniezione (26%), mal di testa (16%) e vomito (14%). Circa il 38% dei pazienti con stoma trattati ha avuto complicazioni dello stoma gastrointestinale. La maggior parte di queste reazioni è stata lieve o moderata.

Non sono stati identificati nuovi segnali in termini di sicurezza in pazienti esposti a teduglutide alla dose di 0,05 mg/kg/die per periodi fino a 30 mesi in uno studio di estensione in aperto a lungo termine.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono di seguito elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Tutte le reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing sono indicate *in corsivo*.

Frequenza	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie*	<i>Malessere simil-influenzale</i>		
Disturbi del sistema immunitario				<i>Ipersensibilità</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito Sovraccarico di liquidi		
Disturbi psichiatrici		Ansia Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa			
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca congestizia		
Patologie vascolari			Sincope	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Dispnea		
Patologie gastrointestinali	Distensione addominale Dolore addominale Nausea Vomito	Polipo del colon-retto Stenosi del colon Flatulenza Occlusione intestinale Stenosi del dotto pancreatico Pancreatite [†] Stenosi dell'intestino tenue	Polipo duodenale	<i>Polipo gastrico</i>
Patologie epatobiliari		Colecistite Colecistite acuta		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di iniezione [‡]	Edema periferico		<i>Ritenzione di liquidi</i>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicazione dello stomaco gastrointestinale			
*Comprende i seguenti termini preferiti: nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori.				
[†] Comprende i seguenti termini preferiti: pancreatite, <i>pancreatite acuta</i> e pancreatite cronica.				
[‡] Comprende i seguenti termini preferiti: ematoma in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed emorragia in sede di iniezione.				

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Coerentemente con le proprietà potenzialmente immunogeniche dei medicinali che contengono peptidi, la somministrazione di Revestive può potenzialmente indurre lo sviluppo di anticorpi. Sulla base dei dati integrati di due studi clinici in adulti con SBS (uno studio randomizzato controllato verso placebo della durata di 6 mesi, seguito da uno studio in aperto della durata di 24 mesi), lo sviluppo di anticorpi anti-teduglutide nei soggetti trattati con somministrazione sottocutanea di 0,05 mg/kg di teduglutide una volta al giorno è stato pari a 3% (2/60) al Mese 3, 17% (13/77) al Mese 6, 24% (16/67)

al Mese 12, 33% (11/33) al Mese 24 e 48% (14/29) al Mese 30. In studi di fase 3 su pazienti con SBS trattati con teduglutide per ≥ 2 anni, il 28% dei pazienti ha sviluppato anticorpi contro le proteine di *E. coli* (proteine residue della cellula ospite derivanti dalla produzione). La formazione di anticorpi non è stata associata a eventi clinicamente rilevanti per la sicurezza, a ridotta efficacia o a modifiche della farmacocinetica di Revestive.

Reazioni nella sede di iniezione

Reazioni nella sede di iniezione si sono verificate nel 26% dei pazienti con SBS trattati con teduglutide, rispetto al 5% dei pazienti nel braccio placebo. Le reazioni includevano ematoma, eritema, dolore, tumefazione ed emorragia nella sede di iniezione (vedere anche paragrafo 5.3). La maggior parte delle reazioni era di severità moderata e nessun evento ha comportato l'interruzione del farmaco.

Proteina C-reattiva

Entro i primi sette giorni di trattamento con teduglutide sono stati osservati modesti aumenti della proteina C-reattiva di circa 25 mg/l, che diminuivano continuamente proseguendo con le iniezioni giornaliere. Dopo 24 settimane di trattamento con teduglutide, i pazienti hanno mostrato un lieve incremento complessivo della proteina C-reattiva mediamente di circa 1,5 mg/l. Queste variazioni non erano associate ad alcuna alterazione degli altri parametri di laboratorio né ad alcun sintomo clinico riportato. Non sono stati osservati aumenti medi di rilevanza clinica della proteina C-reattiva rispetto al basale in seguito al trattamento a lungo termine con teduglutide per periodi fino a 30 mesi.

Popolazione pediatrica

In due studi clinici completati sono stati arruolati 87 soggetti pediatrici (da 1 a 17 anni di età), esposti a teduglutide per un periodo fino a 6 mesi. Nessun soggetto ha interrotto gli studi a causa di un evento avverso. Nel complesso, il profilo di sicurezza di teduglutide (compresi il tipo e la frequenza di reazioni avverse e l'immunogenicità) nei bambini e negli adolescenti (1-17 anni di età) è risultato simile a quello degli adulti.

In uno studio clinico completato in soggetti pediatrici (di età gestazionale corretta compresa tra 4 e 12 mesi), sono stati randomizzati in totale 10 soggetti, 5 nel braccio con teduglutide e 5 nel braccio con terapia standard e di questi otto soggetti hanno portato a termine lo studio. Gli eventi avversi riportati nello studio erano coerenti con il profilo di sicurezza osservato nei precedenti studi pediatrici e non sono state identificate nuove problematiche di sicurezza.

I dati di sicurezza a lungo termine non sono ancora disponibili per la popolazione pediatrica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose massima di teduglutide studiata durante lo sviluppo clinico è stata di 86 mg/die per 8 giorni. Non sono state rilevate reazioni avverse sistemiche inattese (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere strettamente monitorato dal personale medico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX08.

Meccanismo d'azione

Il peptide glucagone-simile 2 (GLP-2) fisiologicamente presente nell'uomo è un peptide secreto dalle cellule L dell'intestino, noto per incrementare il flusso di sangue intestinale e portale, inibire la secrezione acida gastrica e ridurre la motilità intestinale. Teduglutide è un analogo del GLP-2. In diversi studi preclinici, è stato dimostrato che teduglutide preserva l'integrità della mucosa promuovendo la riparazione e la normale crescita dell'intestino attraverso un incremento dell'altezza dei villi e della profondità delle cripte.

Effetti farmacodinamici

Analogamente al GLP-2, teduglutide è costituita da una catena di 33 aminoacidi con un aminoacido alanina in posizione due N-terminale sostituito da una glicina. La singola sostituzione aminoacidica rispetto al GLP-2 fisiologico comporta una resistenza alla degradazione *in vivo* da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV), con conseguente estensione dell'emivita. Teduglutide incrementa l'altezza dei villi e la profondità delle cripte dell'epitelio intestinale.

Sulla base dei risultati degli studi preclinici (vedere paragrafi 4.4 e 5.3) e del meccanismo d'azione proposto con effetti trofici sulla mucosa intestinale, sembra esistere un rischio di innesco di neoplasie dell'intestino tenue e/o del colon. Gli studi clinici condotti non hanno potuto né escludere né confermare tale aumentato rischio. Si sono verificati alcuni casi di polipi benigni del colon-retto durante il corso delle sperimentazioni, tuttavia, la frequenza non è risultata aumentata rispetto ai pazienti trattati con placebo. In aggiunta alla necessità di una colonscopia con rimozione dei polipi prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4), deve essere valutata per ciascun paziente la necessità di un programma di monitoraggio intensificato basato sulle caratteristiche del paziente (es. età e malattia di base, precedenti casi di polipi, ecc.).

Efficacia clinica

Adulti

Teduglutide è stata studiata in 17 pazienti con SBS inseriti in cinque gruppi di trattamento che usavano dosi di 0,03, 0,10 o 0,15 mg/kg di teduglutide una volta al giorno, oppure 0,05 o 0,075 mg/kg due volte al giorno in uno studio di dose-ranging in aperto, multicentrico, della durata di 21 giorni. Il trattamento ha comportato un aumento dell'assorbimento gastrointestinale di liquidi di circa 750-1000 mL/die con miglioramenti dell'assorbimento di macronutrienti ed elettroliti, diminuzione della escrezione di fluidi e macronutrienti attraverso lo stomaco e le feci e incremento delle principali modificazioni strutturali e funzionali nella mucosa intestinale. Le modificazioni strutturali sono state di natura transitoria e sono ritornate ai livelli basali entro tre settimane dalla sospensione del trattamento.

Nello studio pivotal di fase 3, in doppio cieco controllato verso placebo in pazienti con SBS che necessitavano di nutrizione parenterale, 43 pazienti sono stati randomizzati alla dose di 0,05 mg/kg/die di teduglutide e 43 pazienti al placebo per un massimo di 24 settimane.

La percentuale di soggetti trattati con teduglutide che hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale dal 20% al 100% alle Settimane 20 e 24 è stata in modo statisticamente significativo diversa dal placebo (27 su 43 soggetti, 62,8% vs 13 su 43 pazienti, 30,2%, $p=0,002$). Il trattamento con teduglutide ha portato a una riduzione di 4,4 l/settimana del bisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 12,9 litri) rispetto a 2,3 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 13,2 litri) del trattamento con placebo per 24 settimane. Ventuno (21) pazienti trattati con teduglutide (48,8%) rispetto a 9 trattati con placebo (20,9%) hanno ottenuto almeno un giorno di riduzione nella somministrazione della nutrizione parenterale ($p=0,008$).

Il novantasette per cento (97%) dei pazienti (37 dei 39 pazienti trattati con teduglutide) che hanno completato lo studio controllato verso placebo è stato arruolato in uno studio di estensione a lungo termine, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto 0,05 mg/kg di Revestive al giorno per un massimo di ulteriori 2 anni. In totale hanno partecipato a questo studio di estensione 88 pazienti, 39 dei quali trattati con placebo e 12 arruolati, ma non randomizzati, nel precedente studio; 65 degli 88 pazienti hanno completato lo studio di estensione. Si sono avute evidenze continue di risposta aumentata al

trattamento fino a 2,5 anni in tutti i gruppi esposti a teduglutide in termini di riduzione del volume della nutrizione parenterale, guadagno di giorni aggiuntivi senza bisogno di nutrizione parenterale alla settimana e raggiungimento dell'interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale.

Trenta (30) dei 43 pazienti trattati con teduglutide nello studio pivotal che sono entrati nello studio di estensione hanno completato un trattamento totale di 30 mesi. Tra di essi, 28 pazienti (93%) hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale del 20% o superiore. Tra i pazienti che hanno risposto al trattamento nello studio pivotal e che hanno completato lo studio di estensione, 21 pazienti su 22 (96%) hanno mantenuto la risposta a teduglutide dopo altri 2 anni di trattamento continuativo.

La riduzione media della nutrizione parenterale (n=30) è stata di 7,55 l/settimana (una riduzione del 65,6% rispetto al basale). Dieci (10) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide per 30 mesi. I soggetti hanno continuato la terapia con teduglutide anche se non avevano più bisogno di nutrizione parenterale. Questi 10 soggetti avevano avuto bisogno di supporto nutrizionale parenterale per 1,2-15,5 anni e prima del trattamento con teduglutide avevano avuto bisogno di 3,5 l/settimana-13,4 l/settimana di supporto nutrizionale parenterale. Al termine dello studio, 21 (70%), 18 (60%) e 18 (60%) dei 30 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana.

Dei 39 pazienti che hanno assunto placebo, 29 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 3,11 l/settimana (un'ulteriore riduzione del 28,3%). Sedici (16, 55,2%) dei 29 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 14 (48,3%), 7 (24,1%) e 5 (17,2%) pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Due (2) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide.

Dei 12 soggetti non randomizzati nello studio pivotal, 6 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 4,0 l/settimana (riduzione del 39,4% rispetto al basale, l'inizio dello studio di estensione) e 4 dei 6 pazienti che hanno completato lo studio (66,7%) hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 3 (50%), 2 (33%) e 2 (33%) dei pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Un soggetto ha interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide.

In un altro studio di fase 3 in doppio cieco, controllato verso placebo su pazienti con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale, i pazienti hanno ricevuto una dose di 0,05 mg/kg/die (n = 35), una dose di 0,10 mg/kg/die (n = 32) di teduglutide o di placebo (n = 16) per un massimo di 24 settimane.

L'analisi di efficacia primaria dei risultati dello studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con teduglutide 0,10 mg/kg/die ed il gruppo placebo, mentre la percentuale di soggetti trattati con teduglutide alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die che hanno ottenuto una riduzione almeno del 20% della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 è stata differente in modo statisticamente significativo rispetto al placebo (46% vs 6.3%, p<0,01). Il trattamento con teduglutide ha determinato una riduzione di 2,5 l/settimana del fabbisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 9,6 litri) rispetto a 0,9 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 10,7 litri) nel gruppo trattato con placebo a 24 settimane.

Il trattamento con teduglutide ha indotto una crescita dell'epitelio assorbente, incrementando in maniera significativa l'altezza dei villi nell'intestino tenue.

Sessantacinque (65) pazienti sono stati inseriti in uno studio di follow-up sulla SBS per ulteriori 28 settimane di trattamento. I pazienti in trattamento con teduglutide hanno mantenuto la dose

precedentemente assunta anche durante la fase di estensione, mentre i pazienti che assumevano placebo sono stati randomizzati al trattamento attivo in dose da 0,05 oppure 0,10 mg/kg/die.

Il 75% dei pazienti che nello studio iniziale avevano raggiunto almeno un 20% di riduzione della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 ha confermato questo risultato con teduglutide dopo un periodo di trattamento continuato fino a 1 anno.

La riduzione media del volume settimanale di nutrizione parenterale è stata di 4,9 l/settimana (52% di riduzione rispetto al basale) dopo un anno di trattamento continuato con teduglutide.

Due (2) pazienti che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 24. Un ulteriore paziente ha potuto interrompere la nutrizione parenterale nello studio di follow-up.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici di età inferiore a 1 anno

I seguenti dati sui neonati sono stati studiati utilizzando la formulazione da 1,25 mg di teduglutide. Uno studio multicentrico di 24 settimane, randomizzato, in aperto, è stato condotto su 10 pazienti neonati da 4 a 12 mesi di età con sindrome dell'intestino corto e dipendenti dal supporto parenterale. L'obiettivo era valutare la sicurezza, l'efficacia/la farmacodinamica e la farmacocinetica di teduglutide. I soggetti sono stati randomizzati in 2 gruppi, il braccio dello standard di terapia (SOC) (n = 5) e il braccio di trattamento con teduglutide (TED) 0,05 mg/kg/die (n = 5).

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Sulla base dei dati del diario del soggetto, 3 (60,0%) soggetti arruolati nel braccio TED e 1 (20,0%) soggetto nel braccio SOC hanno manifestato una riduzione almeno pari al 20% del volume di supporto parenterale (PS) alla fine del trattamento (EOT) rispetto al basale (per 2 soggetti nel braccio SOC i dati erano mancanti).

Sulla base dei dati del diario del soggetto, il volume medio (\pm DS) di PS al basale era pari a $95,3 \pm 45,93$ ml/kg/die per i soggetti nel braccio TED. La variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/die, corrispondente a una variazione percentuale media di $-24,8 \pm 34,72\%$. Il volume medio (\pm DS) di PS al basale era pari a $70,9 \pm 14,44$ ml/kg/die per i soggetti nel braccio SOC. La variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/die, corrispondente a una variazione percentuale media di $-16,8 \pm 16,39\%$.

Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale

Sulla base dei dati del diario del soggetto, la variazione percentuale media dell'apporto calorico del PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-27,0 \pm 29,47\%$ per i soggetti nel braccio TED e $-13,7 \pm 21,87\%$ nel braccio SOC.

Svezzamento completo

Nessun soggetto ha raggiunto l'autonomia enterale, ovvero il completo svezzamento dal PS nel corso dello studio.

Riduzione del tempo di infusione

Sulla base dei dati del diario del soggetto, le ore di utilizzo di PS al basale in media al giorno era pari a $11,2 \pm 0,79$ ore nel braccio TED. La variazione media nell'uso quotidiano di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-3,1 \pm 3,31$ ore, corrispondente a una variazione percentuale media di $-28,9 \pm 30,61\%$. Le ore di utilizzo di PS al basale in media al giorno erano pari a $13,0 \pm 1,47$ ore nel braccio SOC. La variazione media nell'uso quotidiano di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-0,3 \pm 0,63$ ore, corrispondente a una variazione percentuale media di $-1,9 \pm 4,59\%$.

Sulla base dei dati del diario del soggetto, il numero di giorni alla settimana di utilizzo di PS al basale in media era pari a $6,7 \pm 0,45$ giorni/settimana nel braccio TED. La variazione media del numero di giorni alla settimana di utilizzo di PS all'EOT rispetto al basale era pari a $-1,9 \pm 2,01$ giorni/settimana,

corrispondente a una variazione percentuale media di $-28,5 \pm 30,05\%$. Il numero di giorni alla settimana di utilizzo di PS al basale in media era pari a $7,0 \pm 0,00$ giorni/settimana nel braccio SOC. Nel braccio SOC, non è stata osservata alcuna variazione del PS giornaliero all'EOT rispetto al basale.

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni

I dati di efficacia presentati sono derivati da 2 studi controllati in pazienti pediatrici di durata fino a 24 settimane. Questi studi hanno incluso 101 pazienti nelle seguenti fasce di età: 5 pazienti di 1-2 anni, 56 pazienti da 2 a <6 anni, 32 pazienti da 6 a <12 anni, 7 pazienti da 12 a <17 anni e 1 paziente da 17 a <18 anni. Nonostante la limitata dimensione del campione, che non ha consentito significativi confronti statistici, in tutte le fasce d'età sono state osservate riduzioni numeriche clinicamente significative del fabbisogno di supporto parenterale.

Teduglutide è stata oggetto di uno studio clinico in aperto, della durata di 12 settimane, in 42 soggetti pediatrici di età compresa tra 1 anno e 14 anni con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale. Gli obiettivi dello studio erano valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di teduglutide rispetto allo standard di cura. Tre (3) dosi di teduglutide, $0,0125 \text{ mg/kg/die}$ ($n = 8$), $0,025 \text{ mg/kg/die}$ ($n = 14$) e $0,05 \text{ mg/kg/die}$ ($n = 15$), sono state studiate per 12 settimane. Cinque (5) soggetti sono stati arruolati in una coorte trattata con lo standard di cura.

Interruzione completa della nutrizione parenterale

Tre soggetti (3/15, 20%) che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 12. Dopo un periodo di washout di 4 settimane, due di questi pazienti hanno ripreso il supporto nutrizionale parenterale.

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Alla Settimana 12, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a $-2,57 (\pm 3,56) \text{ l/settimana}$, in correlazione a una riduzione media di $-39,11\% (\pm 40,79)$, rispetto a $0,43 (\pm 0,75) \text{ l/settimana}$, in correlazione a un aumento del $7,38\% (\pm 12,76)$ nella coorte trattata con lo standard di cura. Alla Settimana 16 (4 settimane dopo la fine del trattamento) riduzioni del volume di nutrizione parenterale rimanevano evidenti, ma inferiori a quelle osservate alla Settimana 12, quando i soggetti erano ancora trattati con teduglutide (riduzione media di $-31,80\% (\pm 39,26)$, rispetto a un aumento del $3,92\% (\pm 16,62)$ nel gruppo dello standard di cura).

Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale

Alla Settimana 12, si è osservata una variazione media di $-35,11\% (\pm 53,04)$ rispetto al basale nel consumo di calorie assunte con la nutrizione parenterale, nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico. La variazione corrispondente nella coorte sottoposta allo standard di cura è stata del $4,31\% (\pm 5,36)$. Alla Settimana 16, il consumo di calorie derivate dalla nutrizione parenterale è continuato a diminuire, con variazioni percentuali medie rispetto al basale di $-39,15\% (\pm 39,08)$, rispetto a $-0,87\% (\pm 9,25)$ per la coorte sottoposta allo standard di cura.

Aumenti del volume di nutrizione enterale e delle calorie assunte per via enterale

Sulla base dei dati prescritti, la variazione percentuale media rispetto al basale alla Settimana 12 del volume enterale, nella popolazione ITT, è stata pari al $25,82\% (\pm 41,59)$, rispetto al $53,65\% (\pm 57,01)$ nella coorte trattata con lo standard di cura. Il corrispondente aumento delle calorie assunte per via enterale è stato del $58,80\% (\pm 64,20)$, rispetto al $57,02\% (\pm 55,25)$ nella coorte trattata con lo standard di cura.

Riduzione del tempo di infusione

La riduzione media dal basale alla Settimana 12 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, nella popolazione ITT sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a $-1,36 (\pm 2,37)$ giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di $-24,49\% (\pm 42,46)$. Non c'è stata nessuna variazione rispetto al basale nella coorte sottoposta allo standard di cura. Quattro soggetti (26,7%) trattati con la dose raccomandata di teduglutide hanno conseguito una riduzione di almeno tre giorni del fabbisogno di nutrizione parenterale.

Alla Settimana 12, sulla base dei dati tratti dai diari personali, i soggetti hanno evidenziato riduzioni percentuali medie del 35,55% ($\pm 35,23$) ore per giorno rispetto al basale, corrispondenti a riduzioni delle ore/giorno di utilizzo della nutrizione parenterale di -4,18 ($\pm 4,08$), mentre i soggetti nella coorte sottoposta allo standard di cura hanno mostrato una variazione minima di questo parametro allo stesso punto di rilevazione temporale.

Un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 24 settimane è stato condotto in 59 soggetti pediatrici di età da 1 a 17 anni dipendenti dal supporto nutrizionale parenterale. L'obiettivo era valutare la sicurezza/tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di teduglutide. Sono state studiate due dosi di teduglutide: 0,025 mg/kg/die (n = 24) e 0,05 mg/kg/die (n = 26); 9 soggetti sono stati arruolati nel braccio trattato con lo standard di cura. La randomizzazione è stata stratificata per età tra i gruppi di dose. I risultati sotto riportati corrispondono alla popolazione ITT alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die.

Interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale

Tre (3) soggetti pediatrici del gruppo trattato con 0,05 mg/kg gruppo hanno raggiunto l'endpoint aggiuntivo di autonomia enterale entro la settimana 24.

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Sulla base dei dati derivati dai diari personali, 18 (69,2%) soggetti nel gruppo trattato con 0,05 mg/kg/die hanno conseguito l'endpoint primario di riduzione $\geq 20\%$ del volume di nutrizione parenterale/endovenosa alla fine del trattamento, rispetto al basale; nel braccio trattato con lo standard di cura, 1 (11,1%) soggetto ha raggiunto questo endpoint.

Alla Settimana 24, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale, secondo i dati tratti dai diari personali, è stata pari a -23,30 ($\pm 17,50$) mL/kg/die, corrispondenti a -41,57% ($\pm 28,90$); la variazione media nel braccio trattato con lo standard di cura è stata pari a -6,03 ($\pm 4,5$) mL/kg/die, corrispondenti a -10,21% [$\pm 13,59$]).

Riduzione del tempo di infusione

Alla Settimana 24, vi è stata una riduzione del tempo di infusione pari a -3,03 ($\pm 3,84$) ore/giorno nel braccio trattato con 0,05 mg/kg/die, corrispondenti a una variazione percentuale di -26,09% ($\pm 36,14$). La variazione rispetto al basale nella coorte trattata con lo standard di cura è stata pari a -0,21 ($\pm 0,69$) ore/giorno (-1,75% [$\pm 5,89$]).

La riduzione media dal basale alla Settimana 24 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, sulla base dei dati tratti dai diari personali, è stata pari a -1,34 ($\pm 2,24$) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -21,33% ($\pm 34,09$). Non vi è stata alcuna riduzione dei giorni di infusione parenterale/endovenosa alla settimana nel braccio trattato con lo standard di cura.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Revestive in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della SBS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A tutte le dosi teduglutide è stata rapidamente assorbita dai siti di iniezione sottocutanea con livelli plasmatici massimi rilevabili approssimativamente 3-5ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di teduglutide per via sottocutanea è alta (88%). Non è stato osservato alcun accumulo di teduglutide a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee.

Distribuzione

A seguito di somministrazione sottocutanea, teduglutide ha un volume di distribuzione apparente di 26 litri nei pazienti con SBS.

Biotrasformazione

Il metabolismo di teduglutide non è completamente noto. Dal momento che teduglutide è un peptide, è probabile che segua il principale meccanismo per il metabolismo dei peptidi.

Eliminazione

Teduglutide ha una emivita terminale di eliminazione di circa 2 ore. Dopo somministrazione endovenosa la clearance plasmatica della teduglutide era di circa 127 mL/ora/kg, che equivale alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'eliminazione renale è stata confermata in uno studio di farmacocinetica in soggetti affetti da compromissione renale. Nessun accumulo di teduglutide è stato osservato a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee.

Linearità della dose

La velocità e l'entità dell'assorbimento di teduglutide sono proporzionali alla dose con dosi sottocutanee singole e ripetute fino a 20 mg.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione sottocutanea, i modelli di farmacocinetica di popolazione hanno dimostrato una C_{max} di teduglutide simile in tutte le fasce d'età (da 4 mesi a 17 anni). Tuttavia, rispetto agli adulti, nei pazienti pediatrici da 4 mesi a 17 anni di età sono state osservate una minore esposizione (AUC) e un'emivita più breve. Il profilo farmacocinetico di Revestive in questa popolazione pediatrica, valutato dalla clearance e dal volume di distribuzione, è risultato diverso da quello osservato negli adulti dopo la correzione in base al peso corporeo. Nello specifico, la clearance diminuisce con l'aumentare dell'età da 4 mesi all'età adulta. Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici con compromissione renale da moderata a severa e malattia renale in fase terminale (ESRD).

Sesso

Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti fra i due sessi.

Anziani

In uno studio di fase 1 nessuna differenza nella farmacocinetica di teduglutide è stata rilevata nei soggetti sani di età inferiore a 65 anni rispetto a soggetti di età superiore a 65 anni. L'esperienza in soggetti di 75 anni e oltre è limitata.

Compromissione epatica

In uno studio di fase 1 è stato studiato l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 20 mg. Le esposizioni massima e globale a teduglutide dopo singole dosi sottocutanee da 20 mg erano ridotte (del 10-15%) nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto a quelle dei corrispondenti controlli sani.

Compromissione renale

In uno studio di fase 1 è stato valutato l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 10 mg. Con un progressivo peggioramento della funzionalità renale e includendo malattia renale in fase terminale, i principali parametri farmacocinetici di teduglutide sono aumentati fino ad un fattore 2,6 (AUC_{inf}) e 2,1 (C_{max}) rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sub-cronica e cronica è stata osservata iperplasia in colecisti, dotti biliari epatici e dotti pancreatici. Queste osservazioni erano potenzialmente associate agli effetti farmacologici attesi per teduglutide e sono stati in varia misura reversibili entro un periodo di recupero di 8-13 settimane dopo somministrazione cronica.

Reazioni nella sede di iniezione

Negli studi preclinici, sono state rilevate gravi infiammazioni granulomatose associate alle sedi di iniezione.

Carcinogenesi/ mutagenicità

Teduglutide è risultata negativa quando sottoposta a una serie standard di test per la genotossicità.

In uno studio di carcinogenesi nel ratto, neoplasie benigne connesse al trattamento comprendevano tumori dell'epitelio dei dotti biliari nei maschi esposti a livelli plasmatici di teduglutide circa 32 volte e 155 volte più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata (incidenza rispettivamente di 1 su 44 e 4 su 48). Adenomi della mucosa digiunale sono stati riscontrati in 1 e 5 maschi su 50 esposti a livelli plasmatici di teduglutide circa 10 volte e 155 volte più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata. Inoltre, è stato osservato un adenocarcinoma digiunale in un ratto maschio trattato con la dose più bassa testata (margine di esposizione plasmatica animale: uomo pari a circa 10 volte).

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con teduglutide sono stati condotti in ratti e conigli a dosi di 0, 2, 10 e 50 mg/kg/die per via sottocutanea. Teduglutide non è risultata associata ad effetti su parametri di attività riproduttiva, *in utero* o parametri di sviluppo misurati in studi tesi a valutare la fertilità, lo sviluppo embrio-fetale e lo sviluppo pre- e post-natale. I dati di farmacocinetica hanno dimostrato che l'esposizione a teduglutide di feti di coniglio e cuccioli di ratto lattanti è risultata molto bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

L-istidina

Mannitolo

Sodio fosfato monoidrato

Disodio fosfato eptaidrato

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri

4 anni.

Prodotto ricostituito

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore a una temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

Flaconcino da 3 mL (in vetro) con tappo in gomma (bromobutile) contenente 5 mg di teduglutide.

Solvente

Siringa preriempita (in vetro) con stantuffi (bromobutile) contenente 0,5 mL di solvente.

Confezioni da 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita o da 28 flaconcini di polvere con 28 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La determinazione del numero di flaconcini necessari per la somministrazione di una dose deve essere basata sul peso di ciascun paziente e sulla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die. Ad ogni visita il medico deve pesare il paziente, determinare la dose giornaliera che deve essere somministrata fino alla visita successiva e informare di conseguenza il paziente.

Le tabelle con i volumi da iniettare per la dose raccomandata in base al peso corporeo per gli adulti e per i pazienti pediatrici sono riportate al paragrafo 4.2.

La siringa preriempita deve essere assemblata con un ago per la ricostituzione.

La polvere nel flaconcino deve quindi essere sciolta aggiungendo tutto il solvente della siringa preriempita.

Il flaconcino non deve essere agitato, ma può essere fatto rotolare tra i palmi delle mani e capovolto delicatamente una volta sola. Una volta che nel flaconcino si è formata una soluzione limpida incolore, la soluzione deve essere aspirata in una siringa per iniezioni da 1 mL (o in una siringa per iniezioni da 0,5 mL o più piccola per uso pediatrico) con scala ad intervalli di 0,02 mL o inferiori (non inclusa nella confezione).

Se sono necessari due flaconcini, la procedura deve essere ripetuta per il secondo flaconcino e la soluzione aggiuntiva aspirata nella siringa da iniezione che contiene la soluzione del primo flaconcino. L'eventuale volume eccedente la dose prescritta in mL deve essere espulso ed eliminato.

La soluzione deve essere iniettata per via sottocutanea in una zona pulita dell'addome, o se ciò non fosse possibile, nella coscia (vedere paragrafo 4.2 Modo di somministrazione) utilizzando un ago sottile per iniezione sottocutanea.

Istruzioni dettagliate sulla preparazione e l'iniezione di Revestive sono fornite nel foglio illustrativo.

La soluzione non deve essere utilizzata se è torbida o contiene particelle visibili.

Medicinale solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tutti gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 agosto 2012
Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>International Short Bowel Syndrome Registry</p> <p>Studio osservazionale (NIS) per raccogliere ulteriori dati di sicurezza, per spiegare ulteriormente i rischi potenziali ed identificati come sottolineato nel RMP, in base a un protocollo approvato dal CHMP.</p> <p>Valutazioni ad interim per il NIS devono essere presentate ogni due anni.</p> <p>Rapporto finale dello studio</p>	<p>Quattro rapporti ad interim devono essere presentati entro sei mesi dalla data di chiusura dei dati (quindi IV trimestre 2016, IV trimestre 2018, IV trimestre 2020 e IV trimestre 2022).</p> <p>III trimestre 2031</p>