

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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 a partire dai 4 mesi di età gestazionale corretta affetti da sindrome dell'intestino corto (*Short Bowel Syndrome*, 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 (≥ 4 mesi)

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 (a partire dai 4 mesi di età gestazionale corretta ai 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.

Tabella 1: volume da iniettare in base al peso corporeo per la popolazione pediatrica (≥ 4 mesi)

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*

*Per i pazienti pediatrici di peso superiore a 20 kg, deve essere usato il flaconcino con dosaggio di 5 mg. Per informazioni sul dosaggio, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Revestive 5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Adulti

La dose raccomandata di Revestive per gli adulti è di 0,05 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno. Per i pazienti adulti, deve essere usato il flaconcino con dosaggio di 5 mg. Per informazioni sul dosaggio, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Revestive 5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

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).

Popolazione pediatrica (< 4 mesi)

Al momento non ci sono dati disponibili nei bambini di età inferiore a 4 mesi di età gestazionale corretta.

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. È stato osservato lo sviluppo di polipi nell'intestino tenue anche in pazienti umani con SBS dopo diversi mesi dall'inizio del trattamento con teduglutide. Per questo motivo, prima e durante il trattamento con teduglutide, si raccomanda l'esecuzione di un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore o di altro tipo di imaging. Se viene individuata una neoplasia, essa deve essere rimossa. In caso di patologia maligna, il trattamento con teduglutide 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%), cefalea (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		Appetito ridotto Sovraccarico di liquidi		
Disturbi psichiatrici		Ansia Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
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	<i>Polipo nell'intestino tenue‡</i>	<i>Polipo gastrico</i>
Patologie epatobiliari		Colecistite Colecistite acuta		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di iniezione§	Edema periferico		<i>Ritenzione di liquidi</i>
Traumatismi, intossicazioni 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. ‡Le posizioni includono duodeno, digiuno e ileo. §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 tre studi clinici conclusi in soggetti pediatrici (di età gestazionale corretta compresa tra 4 e < 12 mesi), il profilo di sicurezza riportato in questi studi era coerente con quello osservato nei precedenti studi pediatrici e non sono state identificate nuove problematiche di sicurezza.

Sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine limitati per la popolazione pediatrica. Non ci sono dati disponibili per bambini di età inferiore a 4 mesi.

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 (età e malattia di base, precedenti casi di polipi, ecc.).

Efficacia clinica

Popolazione pediatrica

Popolazione pediatrica di età compresa tra 4 mesi e meno di 12 mesi

I dati di efficacia presentati derivano da 2 studi pivotali (1 controllato e 1 non controllato) per una durata di 28 settimane e da 2 studi di estensione per un massimo di 9 cicli (24 settimane per ciclo) di trattamento con teduglutide. Questi studi includevano lattanti di età gestazionale corretta compresa tra 4 mesi e < 12 mesi: 10 lattanti (2 di età compresa tra 4 e < 6 mesi, 8 di età compresa tra 6 e < 12 mesi) nello studio controllato (5 nel braccio di trattamento con teduglutide e 5 nel braccio trattato con lo standard di cura), 2 lattanti nello studio non controllato (entrambi trattati). 6 dei 10 lattanti hanno completato lo studio pivotale controllato e hanno proseguito nello studio di estensione (5 trattati e 1 non trattato). 2 lattanti hanno completato lo studio pivotale non controllato e hanno proseguito nel secondo studio di estensione (entrambi trattati). I lattanti in questi studi sono stati trattati con teduglutide 0,05 mg/kg/die. Nonostante la limitata dimensione del campione negli studi pivotali e di estensione, sono state osservate riduzioni numeriche clinicamente significative del fabbisogno di supporto parenterale.

Studio pivotale controllato

Svezzamento completo

Nessun soggetto ha raggiunto l'autonomia enterale, ovvero il completo svezzamento dal supporto parenterale (PS) durante gli studi pivotali o di estensione.

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Nello studio pivotale controllato, sulla base dei dati tratti dai diari personali, 3 soggetti (60,0%) arruolati nel braccio TED e 1 soggetto (20,0%) nel braccio trattato con lo standard di cura, hanno manifestato una riduzione di almeno il 20% del volume di PS alla fine del trattamento (EOT) rispetto al basale (per 2 soggetti nel braccio trattato con lo standard di cura i dati erano mancanti). Nel braccio

TED, la variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale è stata di -21,5±28,91 mL/kg/die (-24,8%). Nel braccio trattato con lo standard di cura, la variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale è stata di -9,5±7,50 mL/kg/die (-16,8%).

Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale

Nello studio pivotale controllato, sulla base dei dati tratti dai diari personali, la variazione percentuale media dell'apporto calorico di PS all'EOT rispetto al basale è stata di -27,0±29,47% per i soggetti nel braccio TED e di -13,7±21,87% nel braccio trattato con lo standard di cura.

Riduzione del tempo di infusione

Nello studio pivotale controllato, nel braccio TED, nei diari la variazione del tempo di infusione di PS all'EOT rispetto al basale è stata di -3,1±3,31 ore/giorno (-28,9%) e -1,9±2,01 giorni/settimana (-28,5%). Nel braccio trattato con lo standard di cura, nei diari la variazione del tempo di infusione di PS all'EOT rispetto al basale è stata di -0,3±0,63 ore/giorno (-1,9%) e non è stata osservata alcuna variazione in giorni/settimana del tempo di infusione di PS.

Studio pivotale non controllato

Svezzamento completo

Nessun lattante ha raggiunto lo svezzamento completo.

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Tra i 2 lattanti inclusi e che hanno completato lo studio, è stata registrata una riduzione $\geq 20\%$ del volume di PS in 1 lattante durante il trattamento con teduglutide. La variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale è stata di -26,2±13,61 mL/kg/die (-26,7%).

Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale

Nei lattanti, la variazione media dell'apporto calorico di PS all'EOT rispetto al basale è stata di -13,8±3,17 kcal/kg/die (-25,7%).

Riduzione del tempo di infusione

Non c'è stata alcuna variazione nelle ore di utilizzo giornaliero di PS nei 2 lattanti durante lo studio.

Popolazione pediatrica di età compresa tra 1 e 17 anni

I dati di efficacia presentati sono derivati da 2 studi controllati in pazienti pediatriche 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 pediatriche 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 mg/kg/die (n = 8), 0,025 mg/kg/die (n = 14) e 0,05 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 (± 3,56) L/settimana, in

correlazione a una riduzione media di -39,11% ($\pm 40,79$), rispetto a 0,43 ($\pm 0,75$) 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 750-1 000 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 teduglutide 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 per i 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 3-5 ore 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 basati sui campioni PK prelevati nella popolazione dopo la dose s.c. giornaliera di 0,05 mg/kg hanno dimostrato una C_{max} di teduglutide simile, che ha guidato le risposte di efficacia, in tutte le fasce d'età (a partire dai 4 mesi di età gestazionale corretta ai 17 anni). Tuttavia, rispetto agli adulti, nei pazienti pediatrici a partire dai 4 mesi ai 17 anni di età sono state osservate una minore esposizione (AUC) e un'emivita più breve. Il profilo farmacocinetico di teduglutide 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 a partire dai 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 infiammazioni granulomatose severe 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 incolora, 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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda
medinfoEMA@takeda.com

8. NUMERO 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 per i 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 a partire dai 4 mesi di età gestazionale corretta affetti da sindrome dell'intestino corto (*Short Bowel Syndrome*, 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: volume da iniettare in base al peso corporeo per gli adulti

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: volume da iniettare in base al peso corporeo per la popolazione pediatrica (≥ 1 anno)

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”.

Popolazione pediatrica (di età compresa tra 4 mesi e meno di 12 mesi)

Per pazienti pediatrici di età compresa tra 4 mesi e meno di 12 mesi, deve essere utilizzato Revestive 1,25 mg flaconcino. Per informazioni sul dosaggio, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Revestive 1,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

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 (< 4 mesi)

Al momento non ci sono dati disponibili nei bambini di età inferiore a 4 mesi di età gestazionale corretta.

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. È stato osservato lo sviluppo di polipi nell'intestino tenue anche in pazienti umani con SBS dopo diversi mesi dall'inizio del trattamento con teduglutide. Per questo motivo, prima e durante il trattamento con teduglutide, si raccomanda l'esecuzione di un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore o di altro tipo di imaging. Se viene individuata una neoplasia, essa deve essere rimossa. In caso di patologia maligna, il trattamento con teduglutide 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%), cefalea (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		Appetito ridotto Sovraccarico di liquidi		
Disturbi psichiatrici		Ansia Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca congestizia		
Patologie vascolari			Sincope	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Dispnea		

Frequenza Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
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	<i>Polipo nell'intestino tenue[‡]</i>	<i>Polipo gastrico</i>
Patologie epatobiliari		Colecistite Colecistite acuta		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di iniezione [§]	Edema periferico		<i>Ritenzione di liquidi</i>
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Complicazione dello stoma gastrointestinale			
<p>*Comprende i seguenti termini preferiti: nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori.</p> <p>[†]Comprende i seguenti termini preferiti: pancreatite, <i>pancreatite acuta</i> e pancreatite cronica.</p> <p>[‡]Le posizioni includono duodeno, digiuno e ileo.</p> <p>[§]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.</p>				

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 tre studi clinici completati in soggetti pediatrici (età gestazionale corretta da 4 a < 12 mesi), il profilo di sicurezza riportato in questi studi era coerente con quello osservato nei precedenti studi pediatrici e non sono state identificate nuove problematiche di sicurezza.

Sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine limitati per la popolazione pediatrica. Non ci sono dati disponibili per i bambini di età inferiore a 4 mesi.

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

Popolazione pediatrica di età compresa tra 4 mesi e meno di 12 mesi

I dati di efficacia presentati derivano da 2 studi pivotali (1 controllato e 1 non controllato) per una durata di 28 settimane e da 2 studi di estensione per un massimo di 9 cicli (24 settimane per ciclo) di trattamento con teduglutide. Questi studi includevano lattanti di età gestazionale corretta compresa tra 4 mesi e < 12 mesi: 10 lattanti (2 di età compresa tra 4 e < 6 mesi, 8 di età compresa tra 6 e < 12 mesi) nello studio controllato (5 nel braccio di trattamento con teduglutide e 5 nel braccio trattato con lo standard di cura), 2 lattanti nello studio non controllato (entrambi trattati). 6 dei 10 lattanti hanno completato lo studio pivotale controllato e hanno proseguito nello studio di estensione (5 trattati e 1 non trattato). 2 lattanti hanno completato lo studio pivotale non controllato e hanno proseguito nel secondo studio di estensione (entrambi trattati). I lattanti in questi studi sono stati trattati con teduglutide 0,05 mg/kg/die. Nonostante la limitata dimensione del campione negli studi pivotali e di estensione, sono state osservate riduzioni numeriche clinicamente significative del fabbisogno di supporto parenterale.

Studio pivotale controllato

Svezzamento completo

Nessun soggetto ha raggiunto l'autonomia enterale, ovvero il completo svezzamento dal supporto parenterale (PS) durante gli studi pivotali o di estensione.

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Nello studio pivotale controllato, sulla base dei dati tratti dai diari dei pazienti, 3 soggetti (60,0%) arruolati nel braccio TED e 1 soggetto (20,0%) nel braccio trattato con lo standard di cura, hanno manifestato una riduzione di almeno il 20% del volume di PS alla fine del trattamento (EOT) rispetto al basale (per 2 soggetti nel braccio trattato con lo standard di cura i dati erano mancanti). Nel braccio TED, la variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale è stata di $-21,5 \pm 28,91$ mL/kg/die (-24,8%). Nel braccio trattato con lo standard di cura, la variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale è stata di $-9,5 \pm 7,50$ mL/kg/die (-16,8%).

Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale

Nello studio pivotale controllato, sulla base dei dati tratti dai diari personali, la variazione percentuale media dell'apporto calorico di PS all'EOT rispetto al basale è stata di $-27,0 \pm 29,47\%$ per i soggetti nel braccio TED e di $-13,7 \pm 21,87\%$ nel braccio trattato con lo standard di cura.

Riduzione del tempo di infusione

Nello studio pivotale controllato, nel braccio TED, nei diari la variazione del tempo di infusione di PS all'EOT rispetto al basale è stata di $-3,1 \pm 3,31$ ore/giorno (-28,9%) e $-1,9 \pm 2,01$ giorni/settimana (-28,5%). Nel braccio trattato con lo standard di cura, nei diari la variazione del tempo di infusione di PS all'EOT rispetto al basale è stata di $-0,3 \pm 0,63$ ore/giorno (-1,9%) e non è stata osservata alcuna variazione in giorni/settimana del tempo di infusione di PS.

Lo studio pivotale non controllato

Svezzamento completo

Nessun lattante ha raggiunto lo svezzamento completo.

Riduzione del volume di nutrizione parenterale

Tra i 2 lattanti inclusi e che hanno completato lo studio, è stata registrata una riduzione $\geq 20\%$ del volume di PS in 1 lattante durante il trattamento con teduglutide. La variazione media del volume di PS all'EOT rispetto al basale è stata di $-26,2 \pm 13,61$ mL/kg/die ($-26,7\%$).

Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale

Nei lattanti, la variazione media dell'apporto calorico di PS all'EOT rispetto al basale è stata di $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/die ($-25,7\%$).

Riduzione del tempo di infusione

Non c'è stata alcuna variazione nelle ore di utilizzo giornaliero di PS nei 2 lattanti durante lo studio.

Popolazione pediatrica di età compresa tra 1 e 17 anni

I dati di efficacia presentati sono derivati da 2 studi controllati in pazienti pediatrici fino a 24 settimane di durata. 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 mg/kg/die ($n = 8$), 0,025 mg/kg/die ($n = 14$) e 0,05 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.

Svezzamento completo

Tre soggetti (3/15, 20%) trattati con la dose raccomandata di teduglutide erano stati svezzati dalla nutrizione parenterale entro la settimana 12. Dopo un periodo di washout di 4 settimane, due di questi pazienti avevano ripreso il supporto con la nutrizione 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 $-2,57 (\pm 3,56)$ L/settimana, in correlazione a una riduzione media di $-39,11\% (\pm 40,79)$, rispetto a $0,43 (\pm 0,75)$ 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 ai 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 in 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.

Svezzamento completo

Tre (3) soggetti pediatrici del gruppo trattato con 0,05 mg/kg 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 soggetti (69,2%) 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, corrispondente 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, corrispondente 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 750-1 000 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 (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 teduglutide 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.

L'Agenzia europea per i 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 3-5 ore 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 basati sui campioni PK prelevati nella popolazione dopo la dose s.c. giornaliera da 0,05 mg/kg hanno dimostrato una C_{max} di teduglutide simile, che ha guidato le risposte di efficacia, in tutte le fasce d'età (a partire dai 4 mesi di età gestazionale corretta ai 17 anni). Tuttavia, rispetto agli adulti, nei pazienti pediatrici a partire dai 4 mesi ai 17 anni di età sono state osservate una minore esposizione (AUC) e un'emivita più breve. Il profilo farmacocinetico di teduglutide 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 a partire dai 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 infiammazioni granulomatose severe 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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda
medinfoEMA@takeda.com

8. NUMERI 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 per i 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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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 per i 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 per i 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>II trimestre 2033</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revestive 1,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
teduglutide
Per bambini e adolescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: L-istidina, mannitolo, sodio fosfato monoidrato, disodio fosfato eptaidrato.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
28 flaconcini di polvere contenenti 1,25 mg di teduglutide
28 siringhe preriempite contenenti 0,5 mL di solvente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Dopo ricostituzione la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/787/003 28 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Revestive 1,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revestive 5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
teduglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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.

3. 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.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
1 flaconcino di polvere contenente 5 mg di teduglutide
1 siringa preriempita contenente 0,5 mL di solvente
28 flaconcini di polvere contenenti 5 mg di teduglutide
28 siringhe preriempite contenenti 0,5 mL di solvente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

Dopo ricostituzione la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/787/002 1 flaconcino

EU/1/12/787/001 28 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Revestive 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Revestive 1,25 mg polvere per soluzione iniettabile

teduglutide

Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,25 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Revestive 5 mg polvere per soluzione iniettabile
teduglutide
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Revestive

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

Per ricostituzione

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Revestive 1,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

teduglutide

Per bambini e adolescenti

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico del bambino, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del bambino. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Revestive e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Revestive
3. Come usare Revestive
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Revestive
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Revestive e a cosa serve

Revestive contiene il principio attivo teduglutide, che migliora l'assorbimento delle sostanze nutritive e dei liquidi da parte del rimanente tratto gastrointestinale (intestino).

Revestive è usato per trattare i bambini e gli adolescenti (da 4 mesi di età in su) affetti da sindrome dell'intestino corto. La sindrome dell'intestino corto è una malattia derivante da una incapacità di assorbire le sostanze nutritive del cibo e i liquidi attraverso l'intestino. È spesso causata dall'asportazione chirurgica di tutto o di una parte dell'intestino tenue.

2. Cosa deve sapere prima di usare Revestive

Non usi Revestive

- se il bambino è allergico a teduglutide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) oppure a tracce residue di tetraciclina.
- se il bambino è affetto o sospetta che sia affetto da un cancro.
- se il bambino ha avuto un cancro nel tratto gastrointestinale, inclusi fegato, cistifellea o dotti biliari e pancreas, negli ultimi cinque anni.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico del bambino prima di usare Revestive:

- se la funzione epatica del bambino è severamente ridotta. Il medico considererà questo aspetto quando prescriverà questo medicinale.
- se il bambino soffre di alcune malattie cardiovascolari (che riguardano il cuore e/o i vasi sanguigni) come pressione arteriosa elevata (ipertensione) o se ha una funzionalità cardiaca debole (insufficienza cardiaca). I segni e sintomi includono improvviso aumento di peso, gonfiore del viso, gonfiore alle caviglie e/o respiro affannoso.
- se il bambino è affetto da altre malattie gravi che non sono ben controllate. Il medico considererà questo aspetto quando prescriverà questo medicinale.
- se il bambino ha una funzione renale ridotta. Il medico può prescrivere una dose più bassa di questo medicinale.

All'inizio e durante il trattamento con Revestive, il medico può modificare la quantità di liquidi o nutrizione ricevuti dal bambino per via endovenosa.

Controlli medici prima e durante il trattamento con Revestive

Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, il bambino dovrà sottoporsi a un esame per verificare se è presente sangue nelle feci. Il bambino dovrà sottoporsi anche a una colonscopia (una procedura per vedere all'interno del colon e del retto, per verificare la presenza di polipi (piccole escrescenze anomale) e farli rimuovere) se è presente sangue nelle feci senza una spiegazione. Se vengono trovati polipi prima del trattamento con Revestive, il medico deciderà se il bambino deve usare questo medicinale. Revestive non deve essere usato se durante la colonscopia viene riscontrato un tumore. Il medico eseguirà ulteriori colonscopie se il bambino continua il trattamento con Revestive. Il medico controllerà i liquidi e gli elettroliti corporei del bambino, poiché uno squilibrio potrebbe causare sovraccarico di liquidi o disidratazione.

Il medico avrà particolare cura e monitorerà la funzione dell'intestino tenue del bambino e terrà sotto controllo segni e sintomi che indicano problemi a carico di cistifellea, dotti biliari e pancreas.

Bambini e adolescenti

Bambini di età inferiore a 4 mesi

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini al di sotto di 4 mesi, perché l'esperienza sull'uso di Revestive in questa fascia d'età è limitata.

Altri medicinali e Revestive

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Revestive può interferire su come altri medicinali vengono assorbiti dall'intestino e quindi sulla loro efficacia. Il medico potrebbe dover modificare la dose degli altri medicinali assunti dal bambino.

Gravidanza e allattamento

Se sua figlia è in gravidanza o se sta allattando con latte materno, l'uso di Revestive non è raccomandato.

Se sua figlia è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di biciclette e macchinari

Questo medicinale può provocare una sensazione di capogiro. Se questo si verifica, il bambino non deve guidare veicoli, andare in bicicletta e non deve usare macchinari sino a quando non si sente meglio.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Revestive

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

È necessaria cautela se il bambino ha una ipersensibilità alla tetraciclina (vedere paragrafo “**Non usi Revestive**”).

3. Come usare Revestive

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico del bambino, il farmacista o l’infermiere.

Dose

La dose giornaliera raccomandata per il bambino è di 0,05 mg per kg di peso corporeo. La dose sarà data in millilitri (mL) di soluzione.

Il medico sceglierà la dose giusta per il bambino sulla base del peso corporeo. Il medico le indicherà la dose da iniettare. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l’infermiere.

Come usare Revestive

Revestive viene iniettato sotto la pelle (per via sottocutanea) una volta al giorno. Il bambino può farsi l’iniezione da solo oppure farla fare da un’altra persona, per esempio il medico del bambino, il suo/la sua assistente o l’infermiere del bambino. Se lei o la persona che si prende cura del bambino inietta il medicinale, lei o la persona che si prende cura del bambino deve essere adeguatamente addestrato/a dal medico o dall’infermiere. Può trovare istruzioni dettagliate sulla procedura di iniezione alla fine di questo foglio illustrativo.

Ogni volta che suo figlio riceve una dose di Revestive, si raccomanda fortemente di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale, al fine di conservare una documentazione dei lotti utilizzati.

Se usa più Revestive di quanto deve

Se inietta più Revestive di quanto sia stato prescritto dal medico del bambino, deve contattare il medico, il farmacista o l’infermiere.

Se dimentica di usare Revestive

Se dimentica di iniettare questo medicinale (o non può iniettarlo alla solita ora), lo usi appena possibile nello stesso giorno. Non effettui mai più di una iniezione nello stesso giorno. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe l’uso di Revestive

Continui ad usare questo medicinale finché il medico del bambino glielo prescrive. Non interrompa l’uso di questo medicinale senza consultare il medico, poiché una interruzione improvvisa può provocare cambiamenti dell’equilibrio idrico del bambino.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico del bambino, al farmacista o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico qualora si verifichi uno dei seguenti effetti indesiderati:

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10):

- Insufficienza cardiaca congestizia. Contatti il medico se il bambino avverte stanchezza, respiro affannoso o gonfiore alle caviglie o alle gambe o gonfiore del viso.
- Infiammazione del pancreas (pancreatite). Contatti il medico o si rechi al pronto soccorso se il bambino avverte dolore intenso allo stomaco e febbre.
- Occlusione intestinale (blocco dell'intestino). Contatti il medico o si rechi al pronto soccorso se il bambino avverte dolore intenso allo stomaco, vomito e stitichezza.
- Ridotto flusso di bile dalla cistifellea e/o infiammazione della cistifellea. Contatti il medico o si rechi al pronto soccorso se il bambino manifesta ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi, prurito, urine scure e feci chiare o dolore al lato superiore destro o centrale della zona dello stomaco.

Non comune (può interessare fino ad 1 persona su 100):

- Svenimento. Se il battito cardiaco e il respiro sono normali e il bambino si riprende rapidamente, si rivolga al medico. In tutti gli altri casi, chiedi soccorso al più presto possibile.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Infezioni del tratto respiratorio (qualsiasi infezione delle cavità nasali, della gola, delle vie respiratorie o dei polmoni)
- Mal di testa
- Dolore allo stomaco, gonfiore di stomaco, nausea, gonfiore dello stomaco (un'apertura artificiale per l'eliminazione delle feci), vomito
- Arrossamento, dolore o gonfiore nel sito di iniezione

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Influenza o sintomi simil-influenzali
- Diminuzione dell'appetito
- Gonfiore delle mani e/o dei piedi
- Disturbi del sonno, ansia
- Tosse, respiro affannoso
- Polipi (piccole escrescenze anomale) nell'intestino crasso
- Gas intestinali (flatulenza)
- Restringimento o blocco del dotto pancreatico, che può causare l'infiammazione del pancreas
- Infiammazione della cistifellea

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- Polipi (piccole escrescenze anomale) nell'intestino tenue

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Reazione allergica (ipersensibilità)
- Ritenzione di liquidi
- Polipi (piccole escrescenze anomale) nello stomaco

Uso nei bambini e negli adolescenti

In generale, gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

L'esperienza sull'uso del medicinale nei bambini di età inferiore a 4 mesi è limitata.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del bambino o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Revestive

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad, sul flaconcino e sulla siringa preriempita dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Comunque, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o contiene particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. Smaltisca tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Revestive

- Il principio attivo è teduglutide. 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, corrispondente ad una concentrazione di 2,5 mg/mL.
- Gli altri componenti sono L-istidina, mannitolo, sodio fosfato monoidrato, disodio fosfato eptaidrato.
- Il solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Revestive e contenuto della confezione

Revestive è una polvere e solvente per soluzione iniettabile (1,25 mg di teduglutide nel flaconcino, 0,5 mL di solvente nella siringa preriempita).

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

Revestive è disponibile in confezioni da 28 flaconcini di polvere con 28 siringhe preriempite.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda

Produttore

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

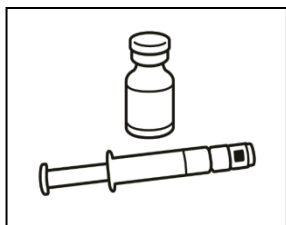
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Istruzioni per la preparazione e l'iniezione di Revestive

Informazioni importanti:

- Leggere il foglio illustrativo prima di utilizzare Revestive.
- Revestive è indicato per l'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
- Non iniettare Revestive in vena (per via endovenosa) o nel muscolo (per via intramuscolare).
- Tenere Revestive fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non utilizzare Revestive dopo la data di scadenza riportata sulla confezione, sul flaconcino e sulla siringa preriempita. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
- Non congelare.
- Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Comunque, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C.
- Non utilizzare Revestive se la soluzione è torbida o contiene particelle visibili.
- Non gettare alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come smaltire i medicinali non più utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.
- Gettare tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.



Materiale fornito nella confezione:

- 28 flaconcini con 1,25 mg di teduglutide in polvere
- 28 siringhe preriempite con solvente

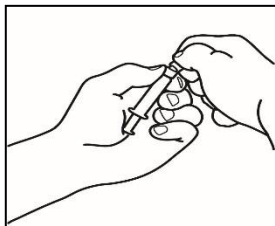
Materiale necessario ma non incluso nella confezione:

- Aghi per la ricostituzione (calibro 22 G, lunghezza 1½" (0,7 x 40 mm))
- Siringhe per iniezione da 0,5 mL o 1 mL (con scala ad intervalli di 0,02 mL o inferiori). **Per i bambini può essere usata una siringa per iniezione da 0,5 mL (o più piccola)**
- Aghi sottili da iniezione per iniezione sottocutanea (es. calibro 26 G, lunghezza 5/8" (0,45 x 16 mm) o aghi di calibro inferiore per i bambini, come opportuno)
- Batuffoli imbevuti di alcool
- Tamponi imbevuti di alcool
- Contenitore non perforabile per lo smaltimento in sicurezza delle siringhe e degli aghi usati

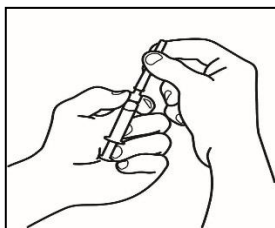
NOTA: prima di iniziare, assicurarsi che il piano di lavoro sia pulito e di aver lavato le mani prima di procedere.

1. Assemblare la siringa preriempita

Una volta che tutti i materiali sono pronti, è necessario assemblare la siringa preriempita. La seguente procedura mostra come farlo.



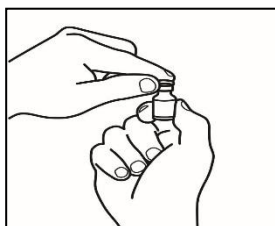
- 1.1 Prendere la siringa preriempita con il solvente e rimuovere la parte superiore del tappo in plastica bianca così che possa essere pronta per inserire l'ago per la ricostituzione.



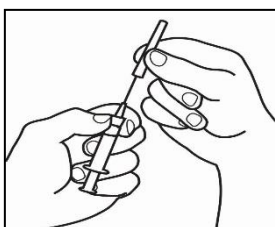
- 1.2 Inserire l'ago per la ricostituzione (22 G, 1½" (0,7 x 40 mm)) sulla siringa preriempita avvitandolo in senso orario.

2. Dissolvere la polvere

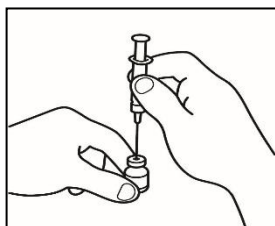
Ora è possibile dissolvere la polvere con il solvente.



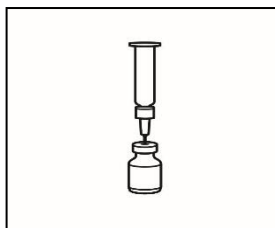
- 2.1 Rimuovere il tappo flip-off blu dal flaconcino con la polvere, pulire la parte superiore con un batuffolo imbevuto d'alcool e lasciare asciugare. Non toccare la parte superiore del flaconcino.



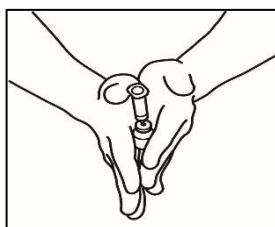
- 2.2 Rimuovere la protezione dall'ago per la ricostituzione della siringa preriempita con il solvente senza toccare la punta dell'ago.



- 2.3 Prendere il flaconcino di polvere, inserire l'ago per la ricostituzione collegato alla siringa preriempita al centro del tappo di gomma e premere delicatamente lo stantuffo fino in fondo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino.

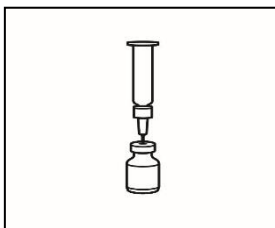


- 2.4 Lasciare l'ago per la ricostituzione e la siringa vuota nel flaconcino. Lasciare riposare il flaconcino per circa 30 secondi.



- 2.5 Far rotolare delicatamente il flaconcino tra i palmi delle mani per circa 15 secondi. Poi capovolgere con delicatezza il flaconcino una volta sola con l'ago per la ricostituzione e la siringa vuota ancora nel flaconcino.

NOTA: Non agitare il flaconcino. Agitare il flaconcino può provocare una schiuma, che rende difficile estrarre la soluzione dal flaconcino.



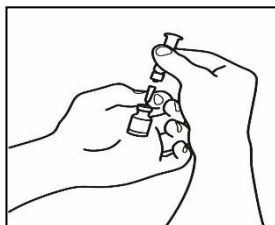
2.6 Lasciare riposare il flaconcino per circa due minuti.

2.7 Osservare che nel flaconcino non vi sia eventuale polvere non dissolta. Se rimane della polvere, ripetere i punti 2.5 e 2.6. Non agitare il flaconcino. Se c'è ancora della polvere non dissolta, eliminare il flaconcino e ripetere la preparazione dall'inizio con un flaconcino nuovo.

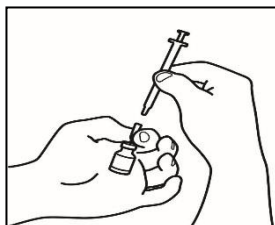
NOTA: la soluzione finale deve essere limpida. Se la soluzione è torbida o contiene particolato, non deve essere iniettata.

NOTA: una volta preparata, la soluzione deve essere usata immediatamente. Deve essere tenuta a temperatura inferiore a 25 °C e conservata al massimo per ventiquattro ore.

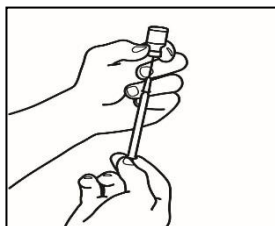
3. Preparare la siringa per l'iniezione



3.1 Rimuovere la siringa per la ricostituzione dall'ago per la ricostituzione ancora nel flaconcino e gettare via la siringa per la ricostituzione.

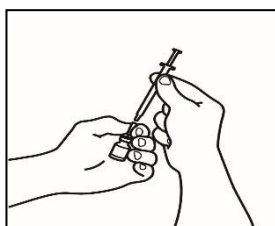


3.2 Prendere la siringa per l'iniezione e collegarla all'ago per la ricostituzione ancora nel flaconcino.

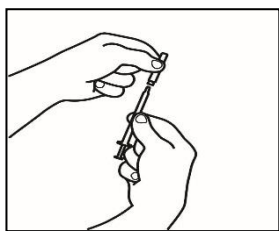


3.3 Capovolgere il flaconcino, far scorrere la punta dell'ago per la ricostituzione vicino al tappo in gomma e lasciare che tutto il medicinale riempia la siringa ritirando delicatamente lo stantuffo.

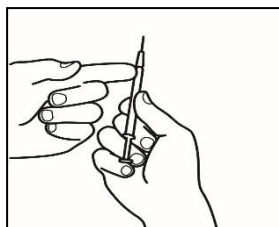
NOTA: se il medico del bambino ha prescritto due flaconcini, preparare una seconda siringa preriempita con solvente e un secondo flaconcino di polvere come descritto ai punti 1 e 2. Aspirare la soluzione dal secondo flaconcino nella stessa siringa per l'iniezione ripetendo il punto 3.



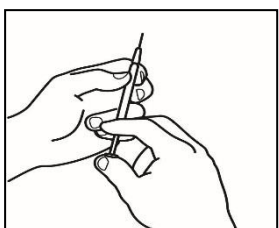
3.4 Rimuovere la siringa per l'iniezione dall'ago per la ricostituzione lasciando l'ago nel flaconcino. Gettare il flaconcino e l'ago per la ricostituzione insieme nel contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.



- 3.5 Prendere l'ago per l'iniezione, senza rimuovere il tappo in plastica dell'ago. Collegare l'ago per l'iniezione alla siringa contenente il medicinale.

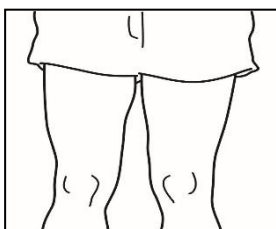
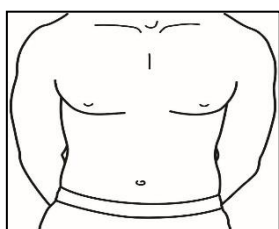


- 3.6 Controllare se ci sono bolle d'aria. In tal caso, picchiettare delicatamente sulla siringa finché le bolle non salgono in superficie. Quindi spingere delicatamente lo stantuffo per espellerle.



- 3.7 La dose in mL per il bambino è stata calcolata dal medico del bambino. Eliminare il volume in eccesso dalla siringa ancora con il cappuccio dell'ago inserito, fino a ottenere la dose prescritta.

4. Iniettare la soluzione

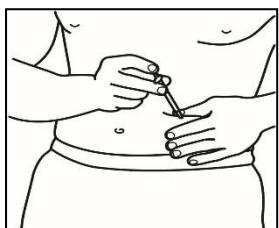


- 4.1 Cercare una zona sulla pancia del bambino, oppure in caso di dolore o inspessimento dei tessuti della pancia, sulla coscia dove è più facile fare l'iniezione (vedere la figura).

NOTA: non usare ogni giorno la stessa zona per ciascuna iniezione – alternare i siti di iniezione (usare la parte superiore, inferiore, e la parte sinistra e destra della pancia del bambino) per evitare fastidi. Evitare zone infiammate, gonfie, con cicatrici o coperte da un neo, una voglia o da altra lesione.



- 4.2 Pulire il sito di iniezione identificato sulla pelle del bambino con un tampone imbevuto d'alcool, con un movimento circolare, dall'interno verso l'esterno. Lasciare che la zona si asciughi all'aria.



- 4.3 Rimuovere il cappuccio di plastica dall'ago della siringa preparata per l'iniezione. Sollevare delicatamente con una mano la pelle disinfettata a livello del sito dell'iniezione. Con l'altra mano, impugnare la siringa come se fosse una matita. Piegare il polso all'indietro e inserire velocemente l'ago con un angolo di 45°.

- 4.4 Tirare leggermente indietro lo stantuffo. Se si nota sangue nella siringa, estrarre l'ago e sostituirlo sulla siringa per l'iniezione con un altro pulito della stessa misura. Si può utilizzare ancora il medicinale che è già nella siringa. Provare a iniettarlo in un altro punto dell'area disinfettata.
- 4.5 Iniettare il medicinale lentamente premendo lo stantuffo in modo costante finché tutto il medicinale è stato iniettato e la siringa è vuota.
- 4.6 Estrarre l'ago dalla pelle e gettare via sia l'ago sia la siringa nel contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti. Potrebbe verificarsi un lieve sanguinamento. Se necessario, premere delicatamente sul punto di iniezione con un tampone imbevuto di alcool o con una garza 2x2 fino a che non smette di sanguinare.
- 4.7 Gettare tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per rifiuti taglienti o in un contenitore resistente (ad esempio, un flacone di detersivo dotato di tappo). Questo contenitore deve essere resistente alla foratura (sia all'estremità che ai lati). Se si necessita di un contenitore per rifiuti taglienti, contattare il medico del bambino.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Revestive 5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile teduglutide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Revestive e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Revestive
3. Come usare Revestive
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Revestive
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Revestive e a cosa serve

Revestive contiene il principio attivo teduglutide, che migliora l'assorbimento delle sostanze nutritive e dei liquidi da parte del rimanente tratto gastrointestinale (intestino).

Revestive è usato per trattare gli adulti, i bambini e gli adolescenti (da 4 mesi di età in su) affetti da sindrome dell'intestino corto. La sindrome dell'intestino corto è una malattia derivante da una incapacità di assorbire le sostanze nutritive del cibo e i liquidi attraverso l'intestino. È spesso causata dall'asportazione chirurgica di tutto o di una parte dell'intestino tenue.

2. Cosa deve sapere prima di usare Revestive

Non usi Revestive

- se è allergico a teduglutide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) oppure a tracce residue di tetraciclina.
- se è affetto o sospetta di essere affetto da un cancro.
- se ha avuto un cancro nel tratto gastrointestinale, inclusi fegato, cistifellea o dotti biliari e pancreas, negli ultimi cinque anni.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Revestive:

- se la funzione epatica è severamente ridotta. Il medico considererà questo aspetto quando prescriverà questo medicinale.
- se soffre di alcune malattie cardiovascolari (che riguardano il cuore e/o i vasi sanguigni) come pressione arteriosa elevata (ipertensione) o se ha una funzionalità cardiaca debole (insufficienza cardiaca). I segni e sintomi includono improvviso aumento di peso, gonfiore del viso, gonfiore alle caviglie e/o respiro affannoso.
- se è affetto da altre malattie gravi che non sono ben controllate. Il medico considererà questo aspetto quando prescriverà questo medicinale.
- se ha una funzione renale ridotta. Il medico può prescrivere una dose più bassa di questo medicinale.

All'inizio e durante il trattamento con Revestive, il medico può modificare la quantità di liquidi o nutrizione ricevuti per via endovenosa.

Controlli medici prima e durante il trattamento con Revestive

Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, il medico dovrà sottoporla ad una colonscopia (una procedura per vedere all'interno del colon e del retto) per verificare la presenza di polipi (piccole escrescenze anomale) e rimuoverli. Si raccomanda che il medico esegua questi esami una volta all'anno per i primi 2 anni dopo l'inizio del trattamento e successivamente almeno ad intervalli di cinque anni. Se vengono trovati polipi prima o durante il trattamento con Revestive, il medico deciderà se lei debba continuare ad usare questo medicinale. Revestive non deve essere usato se durante la colonscopia viene riscontrato un cancro. Il medico controllerà i suoi liquidi ed elettroliti corporei, poiché uno squilibrio potrebbe causare sovraccarico di liquidi o disidratazione.

Il medico avrà particolare cura e monitorerà la funzione dell'intestino tenue e terrà sotto controllo segni e sintomi che indicano problemi a carico di cistifellea, dotti biliari e pancreas.

Bambini e adolescenti

Controlli medici prima e durante il trattamento con Revestive

Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, dovrà sottoporsi a un esame per verificare se è presente sangue nelle feci. Dovrà sottoporsi anche a una colonscopia (una procedura per vedere all'interno del colon e del retto) per verificare la presenza di polipi (piccole escrescenze anomale) e farli rimuovere se è presente sangue nelle feci senza una spiegazione. Se vengono trovati polipi prima del trattamento con Revestive, il medico deciderà se deve usare questo medicinale. Revestive non deve essere usato se durante la colonscopia viene riscontrato un tumore. Il medico eseguirà ulteriori colonscopie se continua il trattamento con Revestive. Il medico controllerà i liquidi e gli elettroliti corporei del bambino, poiché uno squilibrio potrebbe causare sovraccarico di liquidi o disidratazione.

Bambini di età inferiore a 4 mesi

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini al di sotto di 4 mesi, perché l'esperienza sull'uso di Revestive in questa fascia d'età è limitata.

Altri medicinali e Revestive

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Revestive può interferire su come altri medicinali vengono assorbiti dall'intestino e quindi sulla loro efficacia. Il medico potrebbe dover modificare la dose degli altri medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, l'uso di Revestive non è raccomandato.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare una sensazione di capogiro. Se questo si verifica, non guidi e non usi macchinari sino a quando non si sente meglio.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Revestive

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

È necessaria cautela se ha una ipersensibilità alla tetraciclina (vedere paragrafo "**Non usi Revestive**").

3. Come usare Revestive

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Dose

La dose giornaliera raccomandata è di 0,05 mg per kg di peso corporeo. La dose sarà data in millilitri (mL) di soluzione.

Il medico sceglierà la dose giusta per lei sulla base del peso corporeo. Il medico le indicherà la dose da iniettare. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Revestive può essere usato nei bambini e negli adolescenti (da 4 mesi di età in su). Usi questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico.

Come usare Revestive

Revestive viene iniettato sotto la pelle (per via sottocutanea) una volta al giorno. Può farsi l'iniezione da solo oppure farla fare da un'altra persona, per esempio il medico, il suo/la sua assistente o il suo infermiere. Se si inietta il medicinale da solo o se lo fa iniettare dalla persona che si prende cura di lei, lei o la persona che si prende cura di lei deve essere adeguatamente addestrato dal medico o dall'infermiere. Può trovare istruzioni dettagliate sulla procedura di iniezione alla fine di questo foglio illustrativo.

Ogni volta che lei o suo figlio riceve una dose di Revestive, si raccomanda fortemente di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale, al fine di conservare una documentazione dei lotti utilizzati.

Se usa più Revestive di quanto deve

Se si inietta più Revestive di quanto le sia stato prescritto dal medico, deve contattare il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di usare Revestive

Se dimentica di iniettarsi questo medicinale (o non può iniettarselo alla solita ora), lo usi appena possibile nello stesso giorno. Non effettui mai più di una iniezione nello stesso giorno. Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe l'uso di Revestive

Continui ad usare questo medicinale finché il medico glielo prescrive. Non interrompa l'uso di questo medicinale senza consultare il medico, poiché una interruzione improvvisa può provocare cambiamenti dell'equilibrio idrico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico qualora si verifichi uno dei seguenti effetti indesiderati:

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10):

- Insufficienza cardiaca congestizia. Contatti il medico se avverte stanchezza, respiro affannoso o gonfiore alle caviglie o alle gambe o gonfiore del viso.
- Infiammazione del pancreas (pancreatite). Contatti il medico o si rechi al pronto soccorso se avverte dolore intenso allo stomaco e febbre.
- Occlusione intestinale (blocco dell'intestino). Contatti il medico o si rechi al pronto soccorso se avverte dolore intenso allo stomaco, vomito e stitichezza.
- Ridotto flusso di bile dalla cistifellea e/o infiammazione della cistifellea. Contatti il medico o si rechi al pronto soccorso se osserva ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi, prurito, urine scure e feci chiare o dolore al lato superiore destro o centrale della zona dello stomaco.

Non comune (può interessare fino ad 1 persona su 100):

- Svenimento. Se il battito cardiaco e il respiro sono normali e lei si riprende rapidamente, si rivolga al medico. In tutti gli altri casi, chiedi soccorso al più presto possibile.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Infezioni del tratto respiratorio (qualsiasi infezione delle cavità nasali, della gola, delle vie respiratorie o dei polmoni)
- Mal di testa
- Dolore allo stomaco, gonfiore di stomaco, nausea, gonfiore dello stomaco (un'apertura artificiale per l'eliminazione delle feci), vomito
- Arrossamento, dolore o gonfiore nel sito di iniezione

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Influenza o sintomi simil-influenzali
- Diminuzione dell'appetito
- Gonfiore delle mani e/o dei piedi
- Disturbi del sonno, ansia
- Tosse, respiro affannoso
- Polipi (piccole escrescenze anomale) nell'intestino crasso
- Gas intestinali (flatulenza)
- Restringimento o blocco del dotto pancreatico, che può causare l'infiammazione del pancreas

- Infiammazione della cistifellea

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Polipi (piccole escrescenze anomale) nell'intestino tenue

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Reazione allergica (ipersensibilità)
- Ritenzione di liquidi
- Polipi (piccole escrescenze anomale) nello stomaco

Uso nei bambini e negli adolescenti

In generale, gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

L'esperienza sull'uso del medicinale nei bambini di età inferiore a 4 mesi è limitata.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Revestive

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul flaconcino e sulla siringa preriempita dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Non congelare.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Comunque, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a 25 °C.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o contiene particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come smaltire i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Smaltisca tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Revestive

- Il principio attivo è teduglutide. Un flaconcino di polvere contiene 5 mg di teduglutide. Dopo ricostituzione, ogni flaconcino contiene 5 mg di teduglutide in 0,5 mL di soluzione, corrispondente ad una concentrazione di 10 mg/mL.
- Gli altri componenti sono L-istidina, mannitolo, sodio fosfato monoidrato, disodio fosfato eptaidrato, sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH).
- Il solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Revestive e contenuto della confezione

Revestive è una polvere e solvente per soluzione iniettabile (5 mg di teduglutide nel flaconcino, 0,5 mL di solvente nella siringa preriempita).

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

Revestive è disponibile in confezioni da 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita o 28 flaconcini di polvere con 28 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda

Produttore

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlanda

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

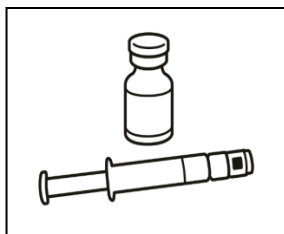
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Istruzioni per la preparazione e l'iniezione di Revestive

Informazioni importanti:

- Leggere il foglio illustrativo prima di utilizzare Revestive.
- Revestive è indicato per l'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
- Non iniettare Revestive in vena (per via endovenosa) o nel muscolo (per via intramuscolare).
- Tenere Revestive fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non utilizzare Revestive dopo la data di scadenza riportata sulla confezione, sul flaconcino e sulla siringa preriempita. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.
- Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
- Non congelare.
- Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Comunque, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a 25 °C.
- Non utilizzare Revestive se la soluzione è torbida o contiene particelle visibili.
- Non gettare alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come smaltire i medicinali non più utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.
- Gettare tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.



Materiale fornito nella confezione:

- 1 o 28 flaconcini con 5 mg di teduglutide in polvere
- 1 o 28 siringhe preriempite con solvente

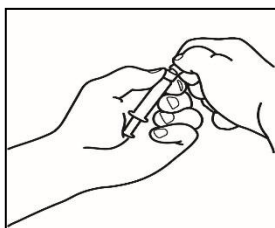
Materiale necessario ma non incluso nella confezione:

- Aghi per la ricostituzione (calibro 22 G, lunghezza 1½" (0,7 x 40 mm))
- Siringhe per iniezione da 0,5 mL o 1 mL (con scala ad intervalli di 0,02 mL o inferiori). **Per i bambini può essere usata una siringa per iniezione da 0,5 mL (o più piccola)**
- Aghi sottili da iniezione per iniezione sottocutanea (es. calibre 26 G, lunghezza 5/8" (0,45 x 16 mm) o aghi di calibre inferiore per i bambini, come opportuno)
- Batuffoli imbevuti di alcool
- Tamponi imbevuti di alcool
- Contenitore non perforabile per lo smaltimento in sicurezza delle siringhe e degli aghi usati

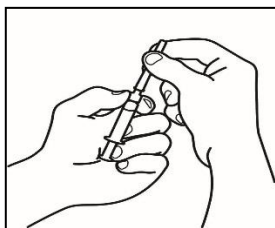
NOTA: prima di iniziare, assicurarsi che il piano di lavoro sia pulito e di aver lavato le mani prima di procedere.

1. Assemblare la siringa preriempita

Una volta che tutti i materiali sono pronti, è necessario assemblare la siringa preriempita. La seguente procedura mostra come farlo.



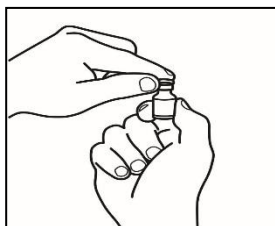
- 1.1 Prendere la siringa preriempita con il solvente e rimuovere la parte superiore del tappo in plastica bianca presente sulla siringa preriempita così che possa essere pronta per inserire l'ago per la ricostituzione.



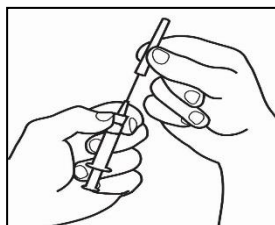
- 1.2 Inserire l'ago per la ricostituzione (22 G, 1½" (0,7 x 40 mm)) sulla siringa preriempita avvitandolo in senso orario.

2. Dissolvere la polvere

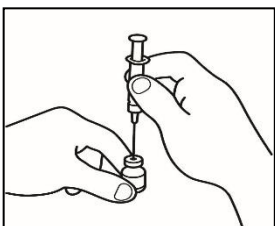
Ora è possibile dissolvere la polvere con il solvente.



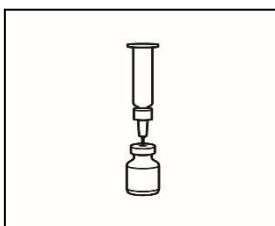
- 2.1 Rimuovere il tappo flip-off verde dal flaconcino con la polvere, pulire la parte superiore con un batuffolo imbevuto d'alcool e lasciare asciugare. Non toccare la parte superiore del flaconcino.



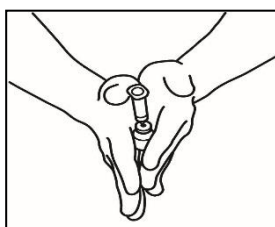
- 2.2 Rimuovere la protezione dall'ago per la ricostituzione della siringa preriempita con il solvente senza toccare la punta dell'ago.



- 2.3 Prendere il flaconcino di polvere, inserire l'ago per la ricostituzione collegato alla siringa preriempita al centro del tappo di gomma e premere delicatamente lo stantuffo fino in fondo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino.

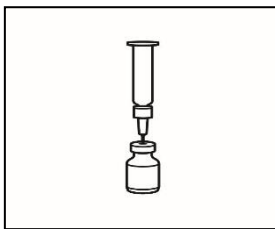


- 2.4 Lasciare l'ago per la ricostituzione e la siringa vuota nel flaconcino. Lasciare riposare il flaconcino per circa 30 secondi.



- 2.5 Far rotolare delicatamente il flaconcino tra i palmi delle mani per circa 15 secondi. Poi capovolgere con delicatezza il flaconcino una volta sola con l'ago per la ricostituzione e la siringa vuota ancora nel flaconcino.

NOTA: Non agitare il flaconcino. Agitare il flaconcino può provocare una schiuma, che rende difficoltoso estrarre la soluzione dal flaconcino.



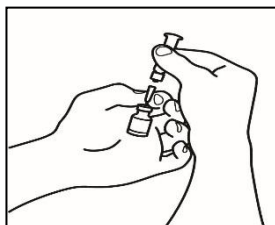
2.6 Lasciare riposare il flaconcino per circa due minuti.

2.7 Osservare che nel flaconcino non vi sia eventuale polvere non dissolta. Se rimane della polvere, ripetere i punti 2.5 e 2.6. Non agitare il flaconcino. Se c'è ancora della polvere non dissolta, eliminare il flaconcino e ripetere la preparazione dall'inizio con un flaconcino nuovo.

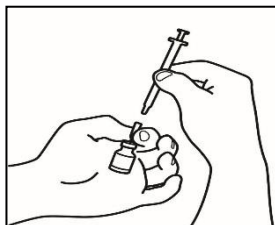
NOTA: la soluzione finale deve essere limpida. Se la soluzione è torbida o contiene particolato, non deve essere iniettata.

NOTA: una volta preparata, la soluzione deve essere usata immediatamente. Deve essere tenuta a temperatura inferiore a 25 °C e conservata al massimo per tre ore.

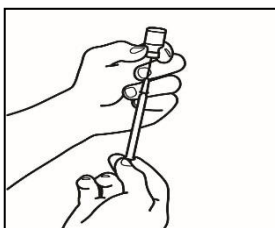
3. Preparare la siringa per l'iniezione



3.1 Rimuovere la siringa per la ricostituzione dall'ago per la ricostituzione ancora nel flaconcino e gettare via la siringa per la ricostituzione.

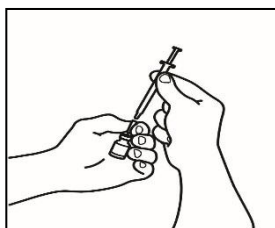


3.2 Prendere la siringa per l'iniezione e collegarla all'ago per la ricostituzione ancora nel flaconcino.

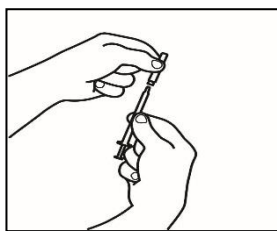


3.3 Capovolgere il flaconcino, far scorrere la punta dell'ago per la ricostituzione vicino al tappo in gomma e lasciare che tutto il medicinale riempia la siringa ritirando delicatamente lo stantuffo.

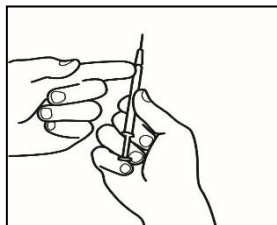
NOTA: se il medico ha prescritto due flaconcini, preparare una seconda siringa preriempita con solvente e un secondo flaconcino di polvere come descritto ai punti 1 e 2. Aspirare la soluzione dal secondo flaconcino nella stessa siringa per l'iniezione ripetendo il punto 3.



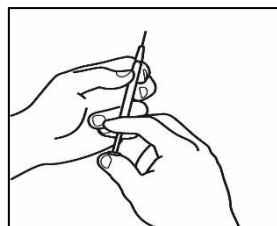
3.4 Rimuovere la siringa per l'iniezione dall'ago per la ricostituzione lasciando l'ago nel flaconcino. Gettare il flaconcino e l'ago per la ricostituzione insieme nel contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.



- 3.5 Prendere l'ago per l'iniezione, senza rimuovere il tappo in plastica dell'ago. Collegare l'ago per l'iniezione alla siringa contenente il medicinale.

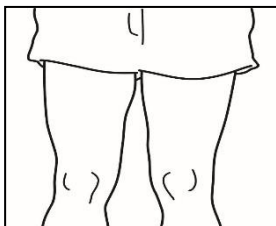
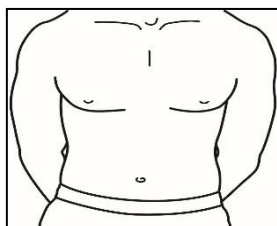


- 3.6 Controllare se ci sono bolle d'aria. In tal caso, picchiettare delicatamente sulla siringa finché le bolle non salgono in superficie. Quindi spingere delicatamente lo stantuffo per espellerle.



- 3.7 La dose in mL è stata calcolata dal medico. Eliminare il volume in eccesso dalla siringa ancora con il cappuccio dell'ago inserito, fino a ottenere la dose prescritta.

4. Iniettare la soluzione

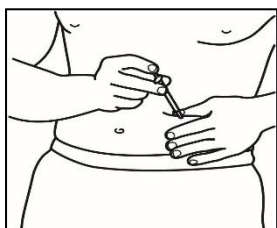


- 4.1 Cercare una zona sulla pancia, oppure in caso di dolore o inspessimento dei tessuti della pancia, sulla coscia dove è più facile fare l'iniezione (vedere la figura).

NOTA: non usare ogni giorno la stessa zona per ciascuna iniezione – alternare i siti di iniezione (usare la parte superiore, inferiore, e la parte sinistra e destra della pancia) per evitare fastidi. Evitare zone infiammate, gonfie, con cicatrici o coperte da un neo, una voglia o da altra lesione.



- 4.2 Pulire il sito di iniezione identificato sulla pelle con un tampone imbevuto d'alcool, con un movimento circolare, dall'interno verso l'esterno. Lasciare che la zona si asciughi all'aria.



- 4.3 Rimuovere il cappuccio di plastica dall'ago della siringa preparata per l'iniezione. Sollevare delicatamente con una mano la pelle disinfettata a livello del sito dell'iniezione. Con l'altra mano, impugnare la siringa come se fosse una matita. Piegare il polso all'indietro e inserire velocemente l'ago con un angolo di 45°.

- 4.4 Tirare leggermente indietro lo stantuffo. Se si nota sangue nella siringa, estrarre l'ago e sostituirlo sulla siringa per l'iniezione con un altro pulito della stessa misura. Si può utilizzare ancora il medicinale che è già nella siringa. Provare a iniettarlo in un altro punto dell'area disinfettata.
- 4.5 Iniettare il medicinale lentamente premendo lo stantuffo in modo costante finché tutto il medicinale è stato iniettato e la siringa è vuota.
- 4.6 Estrarre l'ago dalla pelle e gettare via sia l'ago sia la siringa nel contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti. Potrebbe verificarsi un lieve sanguinamento. Se necessario, premere delicatamente sul punto di iniezione con un tampone imbevuto di alcool o con una garza 2x2 fino a che non smette di sanguinare.
- 4.7 Gettare tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per rifiuti taglienti o in un contenitore resistente (ad esempio, un flacone di detersivo dotato di tappo). Questo contenitore deve essere resistente alla foratura (sia all'estremità che ai lati). Se si necessita di un contenitore per rifiuti taglienti, contattare il medico.