

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revestive 1,25 mg, pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis com pó contém 1,25 mg de teduglutido*.

Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 1,25 mg de teduglutido em 0,5 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 2,5 mg/ml.

*Um análogo do peptídeo 2 semelhante ao glucagon (GLP-2) produzido em células de *Escherichia coli* através da tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é branco e o solvente é translúcido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revestive é indicado para o tratamento de doentes com 4 meses de idade gestacional corrigida ou mais, com Síndrome do Intestino Curto (SIC). Os doentes devem estar estáveis após um período de adaptação intestinal depois da cirurgia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da SIC.

O tratamento não deve ser iniciado até ser razoável assumir-se que um doente se encontra estável após um período de adaptação intestinal. A otimização e a estabilização do líquido intravenoso e do suporte nutricional devem ser realizadas antes de se iniciar o tratamento.

A avaliação clínica realizada pelo médico deverá ter em consideração os objetivos individuais do tratamento e as preferências do doente. O tratamento deverá ser interrompido se não se conseguir obter qualquer melhoria global da afeção do doente. A eficácia e a segurança devem ser cuidadosamente monitorizadas de uma forma contínua, em todos os doentes, de acordo com as normas orientadoras para o tratamento clínico.

Posologia

População pediátrica (≥ 4 meses)

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da SIC pediátrica.

A dose recomendada de Revestive em crianças e adolescentes (4 meses de idade gestacional corrigida a 17 anos de idade) é de 0,05 mg/kg de peso corporal uma vez por dia. O volume de injeção por kg de peso corporal ao utilizar-se o frasco para injetáveis na dosagem de 1,25 mg é apresentado na Tabela 1 abaixo. Para os doentes pediátricos com um peso corporal > 20 kg, deve utilizar-se o frasco para injetáveis na dosagem de 5 mg.

Se houver omissão de uma dose, a referida dose deve ser injetada assim que possível nesse mesmo dia. Recomenda-se um período de tratamento de 6 meses, após o qual se deverá avaliar o efeito do tratamento. Em crianças com idade inferior a dois anos, o tratamento deve ser avaliado após 12 semanas.

Tabela 1: Volume de injeção por peso corporal para a população pediátrica (≥ 4 meses)

Peso corporal	Dosagem de 1,25 mg Volume a injetar
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml
9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml
17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
> 20 kg	Utilizar o frasco para injetáveis na dosagem de 5 mg*

*Para os doentes pediátricos com um peso superior a 20 kg, deve utilizar-se o frasco para injetáveis na dosagem de 5 mg. Consultar as informações de dosagem no Resumo das Características do Medicamento do Revestive 5 mg pó e solvente para solução injetável.

Adultos

A dose recomendada do Revestive para adultos é de 0,05 mg/kg de peso corporal uma vez por dia. Para doentes adultos, deve utilizar-se o frasco para injetáveis na dosagem de 5 mg. Consultar as informações de dosagem no Resumo das Características do Medicamento do Revestive 5 mg pó e solvente para solução injetável.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes pediátricos com compromisso renal ligeiro. Em doentes pediátricos com compromisso renal moderado e grave (depuração da creatinina inferior a 50 ml/min) e doença renal em fase terminal, a dose diária deve ser reduzida em 50% (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes pediátricos com compromisso hepático ligeiro e moderado, com base num estudo realizado em indivíduos adultos classificados como classe B de Child-Pugh. Revestive não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica (< 4 meses)

Não existem dados disponíveis em doentes pediátricos com idade gestacional corrigida inferior a 4 meses.

Modo de administração

A solução reconstituída deve ser administrada por injeção subcutânea uma vez por dia, alternando os locais de administração entre 1 dos 4 quadrantes do abdómen. Caso não seja possível administrar a injeção no abdómen devido a dor, cicatrização ou endurecimento do tecido, é possível utilizar-se também a coxa. Revestive não deve ser administrado por via intravenosa ou por via intramuscular.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a vestígios de tetraciclina.

Diagnóstico ou suspeita de doença maligna.

Doentes com um historial de doenças malignas no trato gastrointestinal, incluindo o sistema hepatobiliar e o pâncreas, nos últimos cinco anos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se vivamente que sempre que Revestive seja administrado a um doente, se registe o nome e o número do lote do medicamento, de modo a manter um elo entre o doente e o lote do medicamento.

Adultos

Pólipos colorretais

Deve ser realizada uma colonoscopia com remoção dos pólipos ao iniciar-se o tratamento com Revestive. Recomenda-se a realização de colonoscopias de seguimento anuais (ou outro exame imagiológico alternativo) durante os primeiros dois anos de tratamento com Revestive. Recomenda-se a realização de colonoscopias subsequentes em intervalos mínimos de cinco anos. Deve ser realizada uma avaliação individual para determinar se é necessário aumentar a frequência da vigilância com base nas características do doente (por exemplo, idade, doença subjacente). Ver também a secção 5.1. Se for detetado um pólipo, recomenda-se o cumprimento das normas orientadoras atuais sobre seguimento de pólipos. Em caso de doença maligna, a terapêutica com Revestive tem de ser interrompida (ver secção 4.3).

Neoplasia gastrointestinal, incluindo trato hepatobiliar

No estudo de carcinogenicidade em ratos, foram encontrados tumores benignos no intestino delgado e nos canais biliares extra-hepáticos. Foi também observado o desenvolvimento de pólipos do intestino delgado em doentes humanos com SIC vários meses após o início do tratamento com teduglutido. Por este motivo, recomenda-se a realização de endoscopia gastrointestinal alta ou de outros exames imagiológicos antes e durante o tratamento com teduglutido. Se for detetada uma neoplasia, esta deverá ser removida. Em caso de doença maligna, o tratamento com teduglutido tem de ser interrompido (ver secções 4.3 e 5.3).

Vesícula biliar e canais biliares

Foram notificados casos de colecistite, colangite e colelitíase em estudos clínicos. Se ocorrerem sintomas relacionados com a vesícula biliar ou com o canal biliar, deve reavaliar-se a necessidade de se continuar o tratamento com Revestive.

Doenças pancreáticas

Foram notificados acontecimentos pancreáticos, tais como pancreatite crónica e aguda, estenose do ducto pancreático, infecção do pâncreas e aumento da amilase e lípase sanguíneas em estudos clínicos. Em caso de acontecimentos pancreáticos, deve reavaliar-se a necessidade de se continuar o tratamento com Revestive.

Monitorização do intestino delgado, da vesícula biliar e dos canais biliares, e do pâncreas

Os doentes com SIC devem ser cuidadosamente monitorizados de acordo com as normas orientadoras para o tratamento clínico. Normalmente, isto inclui a monitorização da função do intestino delgado, da vesícula biliar e dos canais biliares, e do pâncreas para deteção de sinais e sintomas, e, caso haja indicação, exames laboratoriais adicionais e técnicas de imagiologia adequadas.

Obstrução intestinal

Foram notificados casos de obstrução intestinal em estudos clínicos. Em caso de obstruções intestinais recorrentes, deve reavaliar-se a necessidade de se continuar o tratamento com Revestive.

Sobrecarga de líquidos e balanço eletrolítico

Para evitar sobrecarga de líquidos ou desidratação, é necessário o ajuste cuidado do suporte parentérico em doentes que estejam a tomar Revestive. O balanço eletrolítico e o estado de líquidos devem ser cuidadosamente monitorizados ao longo do tratamento, especialmente durante a resposta terapêutica inicial e descontinuação do tratamento com Revestive.

Sobrecarga de líquidos

Foi observada uma sobrecarga de líquidos em ensaios clínicos. Os acontecimentos adversos por sobrecarga de líquidos ocorreram com maior frequência durante as 4 primeiras semanas de terapêutica e diminuíram ao longo do tempo.

Devido ao aumento da absorção de líquidos, os doentes com doenças cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca e hipertensão, devem ser monitorizados no que diz respeito à sobrecarga de líquidos, particularmente durante o início da terapêutica. Os doentes devem ser aconselhados a consultar o seu médico em caso de aumento súbito de peso, inchaço do rosto, inchaço dos tornozelos e/ou dispneia. Em geral, a sobrecarga de líquidos pode ser prevenida através de uma avaliação adequada e atempada das necessidades nutricionais parentéricas. Esta avaliação deve ser realizada mais frequentemente nos primeiros meses de tratamento.

Foi observada insuficiência cardíaca congestiva em ensaios clínicos. Em caso de uma deterioração significativa da doença cardiovascular, deve reavaliar-se a necessidade de um tratamento continuado com Revestive.

Desidratação

Os doentes com SIC estão suscetíveis a desidratação que pode levar a insuficiência renal aguda. Em doentes a receberem Revestive, o suporte parentérico deve ser reduzido de forma cuidadosa e não deve ser descontinuado de forma abrupta. O nível de fluidos do doente deve ser avaliado após a redução do suporte parentérico e deve proceder-se ao ajuste correspondente, conforme necessário.

Medicamentos concomitantes

Os doentes que estão a receber medicamentos orais concomitante, que requeiram ajuste posológico ou que apresentam um índice terapêutico estreito, devem ser cuidadosamente monitorizados devido a um potencial aumento da absorção (ver secção 4.5).

Afeções clínicas especiais

Revestive não foi estudado em doentes com doenças concomitantes graves e clinicamente instáveis (por exemplo, doenças cardiovasculares, respiratórias, renais, infecciosas, endócrinas, hepáticas ou do SNC) ou em doentes com doenças malignas nos últimos cinco anos (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução ao prescrever-se Revestive.

Compromisso hepático

Revestive não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave. Os dados decorrentes da utilização em indivíduos com compromisso hepático moderado não sugerem a necessidade de uma utilização restrita.

Interrupção do tratamento

Devido ao risco de desidratação, a descontinuação do tratamento com Revestive deve ser cuidadosamente controlada.

População pediátrica

Ver também precauções gerais em adultos nesta secção.

Pólipos/neoplasias colorretais

Antes de se iniciar o tratamento com Revestive, deve efetuar-se uma análise de sangue oculto nas fezes em todas as crianças e adolescentes. É necessário proceder-se a uma colonoscopia/sigmoidoscopia se houver evidência de sangue inexplicado nas fezes. Devem efetuar-se análises subsequentes de sangue oculto nas fezes anualmente nas crianças e adolescentes enquanto estiverem a receber Revestive.

Recomenda-se uma colonoscopia/sigmoidoscopia para todas as crianças e adolescentes após um ano de tratamento, de 5 em 5 anos daí em diante durante o tratamento contínuo com Revestive, e se tiverem hemorragia gastrointestinal nova ou inexplicável.

Excipientes

Revestive contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, o que significa que é praticamente “isento de sódio”.

É necessário tomar precauções ao administrar-se Revestive a pessoas com hipersensibilidade conhecida à tetraciclina (ver secção 4.3).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos farmacocinéticos de interação farmacológica. Um estudo *in vitro* indica que teduglutido não inibe as enzimas do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo dos fármacos. Com base no efeito farmacodinâmico de teduglutido, existe um potencial para o aumento da absorção de medicamentos administrados concomitantemente (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Revestive em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Revestive durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se teduglutido é excretado no leite humano. Nos ratos, a concentração média de teduglutido no leite foi inferior a 3% da concentração plasmática materna após a administração de uma injeção subcutânea única de 25 mg/kg. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Revestive durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do teduglutido na fertilidade humana. Os dados obtidos em animais não indicam haver qualquer redução da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Revestive sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar máquinas são reduzidos. Contudo, foram notificados casos de síncope em estudos clínicos (ver secção 4.8). A ocorrência destes acontecimentos poderá influenciar a capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas foram obtidas de 2 estudos clínicos controlados por placebo com teduglutido realizados em 109 doentes adultos com SIC tratados com doses de 0,05 mg/kg/dia e 0,10 mg/kg/dia até 24 semanas. Aproximadamente 52% dos doentes tratados com teduglutido tiveram reações adversas (*versus* 36% dos doentes tratados com placebo). As reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor e distensão abdominal (45%), infeções do trato respiratório (28%) (incluindo nasofaringite, gripe, infeção do trato respiratório superior e infeção do trato respiratório inferior), náuseas (26%), reações no local da injeção (26%), cefaleias (16%) e vômitos (14%).

Aproximadamente 38% dos doentes tratados devido a um estoma tiveram complicações do estoma gastrointestinal. A maioria destas reações foram ligeiras ou moderadas.

Não foram identificados quaisquer sinais de segurança novos em doentes expostos a 0,05 mg/kg/dia de teduglutido até 30 meses num estudo de extensão, em regime aberto, a longo prazo.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e por frequência de acordo com o MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Todas as reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização encontram-se em *italico*.

Frequência Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Infeção do trato respiratório*	<i>Doença tipo gripe</i>		
Doenças do sistema imunitário				<i>Hipersensibilidade</i>
Doenças do metabolismo e da nutrição		Perda de apetite Sobrecarga de líquidos		

Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade Insónias		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias			
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca congestiva		
Vasculopatias			Síncope	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse Dispneia		
Doenças gastrointestinais	Distensão abdominal Dor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorretal Estenose do cólon Flatulência Obstrução intestinal Estenose do ducto pancreático Pancreatite [†] Estenose do intestino delgado	<i>Pólipo no intestino delgado[‡]</i>	<i>Pólipo gástrico</i>
Afeções hepatobiliares		Colecistite Colecistite aguda		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção [§]	Edema periférico		<i>Retenção de líquidos</i>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Complicações relacionadas com estoma gastrointestinal			

*Inclui os seguintes termos preferidos: nasofaringite, gripe, infecção do trato respiratório superior e infecção do trato respiratório inferior.

[†]Inclui os seguintes termos preferidos: pancreatite, *pancreatite aguda*, e pancreatite crónica.

[‡]As localizações incluem o duodeno, o jejunio e o ileo.

[§]Inclui os seguintes termos preferidos: hematoma no local de injeção, eritema no local de injeção, dor no local de injeção, inchaço no local de injeção e hemorragia no local de injeção.

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

A administração de Revestive poderá ativar potencialmente o desenvolvimento de anticorpos, o que é consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos que contêm peptídeos. Com base nos dados integrados de dois ensaios em adultos com SIC (um ensaio aleatorizado, controlado com placebo, de 6 meses, seguido de um ensaio aberto de 24 meses), o desenvolvimento de anticorpos antiteduglutido em indivíduos que receberam uma administração por via subcutânea de 0,05 mg/kg de teduglutido uma vez por dia foi de 3% (2/60) no Mês 3, 17% (13/77) no Mês 6, 24% (16/67) no Mês 12, 33% (11/33) no Mês 24, e 48% (14/29) no Mês 30. Em estudos de fase 3 com doentes com SIC que receberam teduglutido durante \geq 2 anos, 28% dos doentes desenvolveram anticorpos contra a proteína de *E.coli* (proteína residual da célula hospedeira obtida a partir do processo de fabrico). A formação de anticorpos não foi associada a observações de segurança clinicamente relevantes, à redução da eficácia ou à alteração da farmacocinética de Revestive.

Reações no local da injeção

As reações no local da injeção ocorreram em 26% dos doentes com SIC tratados com teduglutido, em comparação com 5% dos doentes no braço do placebo. As reações incluíram hematoma no local de injeção, eritema no local de injeção, dor no local de injeção, inchaço no local de injeção e hemorragia no local de injeção (ver também a secção 5.3). A maioria das reações foram moderadas em termos de gravidade e não houve ocorrências que tivessem levado à descontinuação do fármaco.

Proteína C reativa

Foram observados aumentos moderados da proteína C reativa de, aproximadamente, 25 mg/l nos primeiros sete dias de tratamento com teduglutido, os quais diminuíram continuamente com o decorrer das injeções diárias. Após 24 semanas de tratamento com teduglutido, os doentes apresentaram um pequeno aumento global da proteína C reativa de, aproximadamente, 1,5 mg/l em média. Estas alterações não estavam associadas a quaisquer alterações noutros parâmetros laboratoriais nem a quaisquer sintomas clínicos notificados. Não houve quaisquer aumentos médios clinicamente significativos da proteína C reativa em relação ao início do tratamento, após o tratamento a longo prazo com teduglutido durante um período de até 30 meses.

População pediátrica

Em dois ensaios clínicos concluídos foram incluídos 87 indivíduos pediátricos (1 a 17 anos de idade) e os mesmos foram expostos ao teduglutido durante um período de até 6 meses. Nenhum indivíduo descontinuou os estudos devido a um acontecimento adverso. Em termos globais, o perfil de segurança de teduglutido (incluindo o tipo e frequência de reações adversas e imunogenicidade) em crianças e adolescentes (1-17 anos de idade) foi similar ao dos adultos.

Em três estudos clínicos concluídos em doentes pediátricos (com idade gestacional corrigida entre 4 e < 12 meses), o perfil de segurança comunicado nestes estudos foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos pediátricos anteriores e não foram identificados novos problemas de segurança.

Os dados de segurança a longo prazo disponíveis para a população pediátrica são limitados. Não existem dados disponíveis para crianças com idade inferior a 4 meses.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A dose máxima de teduglutido estudada durante o desenvolvimento clínico foi de 86 mg/dia durante 8 dias. Não foram observadas quaisquer reações adversas sistémicas inesperadas (ver secção 4.8).

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado por um médico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e do metabolismo, vários produtos do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16AX08.

Mecanismo de ação

O peptídeo 2 semelhante ao glucagon humano (GLP-2) que ocorre naturalmente é um peptídeo secretado por células L do intestino, o qual é conhecido por aumentar o fluxo sanguíneo intestinal e portal, inibir a secreção de ácido gástrico e diminuir a motilidade intestinal. O teduglutido é um análogo do GLP-2. Em vários estudos não clínicos, o teduglutido demonstrou preservar a integridade da mucosa, promovendo a reparação e o crescimento normal do intestino através de um aumento da altura das vilosidades e da profundidade das criptas.

Efeitos farmacodinâmicos

De forma semelhante ao GLP-2, o teduglutido é constituído por 33 aminoácidos com uma substituição do aminoácido alanina pela glicina na segunda posição do terminal N. A substituição de um único aminoácido em relação ao GLP-2 que ocorre naturalmente resulta na resistência à degradação *in vivo* pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), resultando num aumento do tempo de semivida. O teduglutido aumenta a altura das vilosidades e a profundidade das criptas do epitélio intestinal.

Com base nos achados derivados dos estudos pré-clínicos (ver secções 4.4 e 5.3) e no mecanismo de ação proposto com os efeitos tróficos na mucosa intestinal, parece que existe um risco de promoção de neoplasias do intestino delgado e/ou do cólon. Os estudos clínicos realizados não puderam excluir nem confirmar o aumento de tal risco. Ocorreram vários casos de pólipos colorretais benignos durante o decorrer dos ensaios. No entanto, a frequência não aumentou comparativamente com os doentes tratados com placebo. Além da necessidade de uma colonoscopia com remoção dos pólipos aquando do início do tratamento (ver secção 4.4.), todos os doentes devem ser avaliados quanto à necessidade de um programa de monitorização melhorado com base nas características do doente (por exemplo, idade e doença subjacente, ocorrência prévia de pólipos, etc.).

Eficácia clínica

População pediátrica

População pediátrica entre os 4 meses e menos de 12 meses de idade

A eficácia dos dados apresentados deriva de dois estudos principais, um controlado e um não controlado, com uma duração de 28 semanas, e 2 estudos de extensão com até 9 ciclos (24 semanas por ciclo) de tratamento com teduglutido. Estes estudos incluíram lactentes com idade gestacional corrigida entre os 4 meses e < 12 meses: 10 lactentes (2 lactentes com idade entre 4 e < 6 meses, 8 com idade entre 6 e < 12 meses) no estudo controlado (5 no braço de tratamento com teduglutido e 5 no braço de cuidados padrão), 2 lactentes no estudo não controlado (ambos tratados). No estudo principal controlado, 6 dos 10 lactentes concluíram o estudo e permaneceram no estudo de extensão (5 tratados e 1 não tratado). No estudo principal não controlado, 2 lactentes concluíram o estudo e permaneceram no segundo estudo de extensão (ambos tratados). Os lactentes nestes estudos foram tratados com teduglutido a 0,05 mg/kg/dia. Apesar do tamanho limitado da amostra nos estudos principais e de extensão, foi observada uma redução numérica clinicamente significativa na necessidade de apoio parental.

O estudo principal controlado

Desmame completo

Nenhum indivíduo alcançou autonomia enteral, isto é, desmame completo de NP durante os estudos principais e de extensão.

Redução do volume de nutrição parentérica

No estudo principal controlado, com base nos registos individuais diários, 3 (60,0%) indivíduos inscritos no braço TED e 1 (20,0%) indivíduo no braço CP tiveram uma redução de, pelo menos, 20% no volume de nutrição parentérica (NP) no final do tratamento (EOT), em relação ao início do tratamento (2 indivíduos no braço CP tinham dados em falta). No braço TED, a alteração média no volume de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento foi de $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dia (-16,8%).

Redução de calorias da nutrição parentérica

No estudo principal controlado, com base nos registos individuais diários, a alteração percentual média no consumo calórico de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-27,0 \pm 29,47\%$ para indivíduos no braço TED e de $-13,7 \pm 21,87\%$ no braço CP.

Redução no tempo de perfusão

No estudo principal controlado, no braço TED, a alteração no tempo de perfusão diário de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-3,1 \pm 3,31$ horas/dia (-28,9%) e $-1,9 \pm 2,01$ dias/semana (-28,5%). No braço CP, a alteração no tempo de perfusão diário de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-0,3 \pm 0,63$ horas/dia (-1,9%) e não foi observada qualquer alteração no número de dias por semana de tempo de perfusão de NP.

O estudo principal não controlado

Desmame completo

Nenhum indivíduo alcançou o desmame completo.

Redução do volume de nutrição parentérica

Entre os 2 lactentes incluídos e que concluíram o estudo, foi registada uma redução $\geq 20\%$ no volume de NP em 1 lactente durante o tratamento com teduglutido. A alteração média no volume de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dia (-26,7%).

Redução de calorias da nutrição parentérica

Em lactentes, a alteração média no consumo calórico de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dia (-25,7%).

Redução no tempo de perfusão

Durante o estudo, não foi registada qualquer alteração nas horas de utilização de NP pelos 2 lactentes.

População pediátrica com idades entre 1 e 17 anos

Os dados de eficácia apresentados são derivados de 2 estudos controlados em doentes pediátricos com duração até 24 semanas. Estes estudos incluíram 101 doentes nas seguintes faixas etárias: 5 doentes entre 1-2 anos, 56 doentes entre 2 a <6 anos, 32 doentes entre 6 a <12 anos, 7 doentes entre 12 a <17 anos e 1 doente entre 17 a <18 anos. Apesar do tamanho limitado da amostra, que não permitiu comparações estatísticas significativas, clinicamente significativas, foram observadas reduções numéricas na necessidade de suporte parentérico em todos os grupos etários.

O teduglutido foi estudado num estudo clínico de 12 semanas, sem ocultação, em 42 indivíduos pediátricos com 1 a 14 anos de idade com SIC dependentes de nutrição parentérica. Os objetivos do estudo consistiam em avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de teduglutido em comparação com os cuidados padrão. Estudaram-se três (3) doses de teduglutido, 0,0125 mg/kg/dia (n=8), 0,025 mg/kg/dia (n=14) e 0,05 mg/kg/dia (n=15) durante 12 semanas. Foram incluídos cinco (5) indivíduos numa coorte de cuidados padrão.

Desmame completo

Três indivíduos (3/15, 20%) a fazerem a dose recomendada de teduglutido fizeram o desmame da nutrição parentérica ao fim da semana 12. Após um período de eliminação de 4 semanas, dois destes doentes tinham reiniciado nutrição parentérica de suporte.

Redução do volume de nutrição parentérica

A alteração média do volume de nutrição parentérica desde o início do estudo até à semana 12 na população de ITT, com base nos dados prescritos pelo médico, foi de $-2,57 (\pm 3,56)$ l/semana, correlacionada com uma diminuição média de $-39,11\% (\pm 40,79)$, em comparação com $0,43 (\pm 0,75)$ l/semana, correlacionada com um aumento de $7,38\% (\pm 12,76)$ na coorte de cuidados padrão. Na semana 16 (4 semanas após o fim do tratamento), as reduções do volume de nutrição parentérica eram ainda evidentes mas menores ao que foi observado na semana 12 quando os indivíduos estavam ainda a fazer teduglutido (diminuição média de $-31,80\% (\pm 39,26)$ em comparação com um aumento de $3,92\% (\pm 16,62)$ no grupo de cuidados padrão).

Redução de calorias da nutrição parentérica

Na semana 12, houve uma alteração média de -35,11% ($\pm 53,04$) desde o início do estudo no consumo de calorias de nutrição parentérica na população de ITT com base nos dados de prescrição do médico. A alteração correspondente na coorte de cuidados padrão foi de 4,31% ($\pm 5,36$). Na semana 16, o consumo de calorias de nutrição parentérica continuou a diminuir com alterações percentuais médias, desde o início do estudo, de -39,15% ($\pm 39,08$) em comparação com -0,87% ($\pm 9,25$) para a coorte de cuidados padrão.

Aumentos do volume de nutrição entérica e de calorias entéricas

Com base nos dados prescritos, a alteração percentual média do volume entérico desde o início do estudo até à semana 12 na população de ITT foi de 25,82% ($\pm 41,59$) em comparação com 53,65% ($\pm 57,01$) na coorte de cuidados padrão. O aumento correspondente de calorias entéricas foi de 58,80% ($\pm 64,20$), em comparação com 57,02% ($\pm 55,25$) na coorte de cuidados padrão.

Redução no tempo de perfusão

A diminuição média na semana 12, em relação ao início do estudo, do número de dias/semanas com nutrição parentérica na população de ITT, com base nos dados de prescrição do médico, foi de -1,36 ($\pm 2,37$) dias/semana correspondente a uma diminuição percentual de -24,49% ($\pm 42,46$). Não houve alteração desde o início do estudo na coorte de cuidados padrão. Quatro indivíduos (26,7%) a fazerem a dose recomendada de teduglutido atingiram uma redução de pelo menos três dias em termos de necessidades de nutrição parentérica.

Com base nos registos individuais, os indivíduos apresentaram reduções percentuais médias de 35,55% ($\pm 35,23$) horas por dia na semana 12, em comparação com o início do estudo, o que corresponde a reduções nas horas/dia de utilização de nutrição parentérica de -4,18 ($\pm 4,08$), enquanto que os indivíduos na coorte de cuidados padrão revelaram uma alteração mínima neste parâmetro no mesmo ponto temporal.

Foi conduzido um estudo adicional de 24 semanas, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação em 59 indivíduos pediátricos com idades entre 1 e 17 anos, que estavam dependentes de suporte parentérico. O objetivo consistiu em avaliar a segurança/tolerabilidade, farmacocinética e eficácia do teduglutido. Foram estudadas duas doses de teduglutido: 0,025 mg/kg/dia ($n=24$) e 0,05 mg/kg/dia ($n=26$); foram incluídos 9 indivíduos num braço de cuidados padrão (CP). A aleatorização foi estratificada por idade nos grupos de dose. Os resultados abaixo correspondem à população com ITT na dose recomendada de 0,05 mg/kg/dia.

Desmame completo

Três (3) crianças no grupo de 0,05 mg/kg atingiram o desmame completo do suporte parentérico às 24 semanas.

Redução do volume de nutrição parentérica

Com base nos dados do diário do indivíduo, 18 (69,2%) indivíduos no grupo de 0,05 mg/kg/dia atingiram o parâmetro de avaliação primário de uma redução $\geq 20\%$ no volume NP/IV no final do tratamento em relação ao início do estudo; no braço de CP, 1 (11,1%) indivíduo atingiu este parâmetro de avaliação.

A alteração média no volume de nutrição parentérica desde o início do estudo até à semana 24, com base nos dados do diário do indivíduo, foi de -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/dia, que corresponde a -41,57% ($\pm 28,90$); a alteração média no braço de CP foi de -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/dia (que corresponde a -10,21% [$\pm 13,59$]).

Redução no tempo de perfusão

Às 24 semanas, houve uma diminuição no tempo de perfusão de -3,03 ($\pm 3,84$) horas/dia no braço dos 0,05 mg/kg/dia, que corresponde a uma alteração percentual de -26,09% ($\pm 36,14$). A alteração desde o início do estudo na coorte de CP foi de -0,21 ($\pm 0,69$) horas/dia (-1,75% [$\pm 5,89$]).

A diminuição média desde o início do estudo até à semana 24 no número de dias/semana com nutrição parentérica, com base nos dados do diário do indivíduo, foi de -1,34 ($\pm 2,24$) dias/semana, o que corresponde a uma diminuição percentual de -21,33% ($\pm 34,09$). Não houve qualquer redução nos dias de perfusão de NP/IV por semana no braço de CP.

Adultos

O teduglutido foi estudado em 17 doentes com SIC distribuídos por cinco grupos de tratamento, utilizando doses de 0,03, 0,10 ou 0,15 mg/kg de teduglutido administradas uma vez por dia ou doses de 0,05 ou 0,075 mg/kg administradas duas vezes por dia num estudo aberto, multicêntrico e de determinação da dose de 21 dias. O tratamento resultou num aumento da absorção de líquido gastrointestinal de, aproximadamente, 750-1000 ml/dia com melhorias na absorção de macronutrientes e eletrólitos, na diminuição do líquido do estoma ou fecal e da excreção de macronutrientes, e promoveu importantes adaptações funcionais e estruturais na mucosa intestinal. As adaptações estruturais foram de natureza transitória, tendo sido atingidos os valores iniciais no período de três semanas após a descontinuação do tratamento.

No estudo de referência de fase 3, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em doentes com SIC que necessitavam de nutrição parentérica, 43 doentes foram aleatorizados para receber uma dose de 0,05 mg/kg/dia de teduglutido e 43 doentes foram aleatorizados para receber placebo durante um período de até 24 semanas.

A proporção de indivíduos tratados com teduglutido com uma diminuição de 20% a 100% da nutrição parentérica na semana 20 e 24 foi diferente, em termos estatisticamente significativos, relativamente ao grupo a receber placebo (27 de entre os 43 indivíduos, 62,8% *versus* 13 de entre os 43 doentes, 30,2%, $p=0,002$). O tratamento com teduglutido resultou numa redução de 4,4 l/semana relativamente à necessidade de administração de nutrição parentérica (a partir de um valor inicial pré-tratamento de 12,9 litros) *versus* 2,3 l/semana (a partir de um valor inicial pré-tratamento de 13,2 litros) para o grupo a receber placebo, às 24 semanas. Vinte e um (21) doentes tratados com teduglutido (48,8%) *versus* 9 doentes a receber placebo (20,9%) atingiram, pelo menos, um dia de redução na administração de nutrição parentérica ($p=0,008$).

Noventa e sete por cento (97%) dos doentes (37 de entre os 39 doentes tratados com teduglutido) que concluíram o estudo controlado por placebo entraram num estudo de extensão a longo prazo em que todos os doentes receberam 0,05 mg/kg de teduglutido administrado diariamente durante um período adicional de 2 anos. No total, 88 doentes participaram neste estudo de extensão, de entre os quais 39 foram tratados com placebo e 12 foram recrutados, mas não foram aleatorizados no estudo anterior; 65 dos 88 doentes concluíram o estudo de extensão. Continuou a existir evidência de um aumento dos índices de resposta ao tratamento durante um período de até 2,5 anos em todos os grupos expostos a teduglutido relativamente à redução do volume de nutrição parentérica, à obtenção de dias adicionais sem nutrição parentérica por semana e ao desmame do suporte parentérico.

Trinta (30) dos 43 doentes tratados com teduglutido do estudo de referência que participaram no estudo de extensão concluíram um total de 30 meses de tratamento. Destes, 28 doentes (93%) atingiram uma redução de 20% ou superior do suporte parentérico. Dos doentes com resposta no estudo de referência que concluíram o estudo de extensão, 21 de 22 (96%) mantiveram a resposta ao teduglutido após um período adicional de tratamento contínuo de 2 anos.

A redução média na nutrição parentérica ($n=30$) foi de 7,55 l/semana (uma redução de 65% em relação ao início do tratamento). Dez (10) indivíduos foram desmamados do suporte parentérico enquanto estavam a fazer o tratamento com teduglutido durante 30 meses. Os indivíduos foram mantidos no tratamento com teduglutido mesmo se já não necessitassem de nutrição parentérica. Estes 10 indivíduos necessitaram de suporte com nutrição parentérica durante 1,2 a 15,5 anos, e antes do tratamento com teduglutido necessitaram de suporte com nutrição parentérica de 3,5 l/semana e 13,4 l/semana. No fim do estudo, 21 (70%), 18 (60%) e 18 (60%) dos 30 indivíduos que concluíram o estudo atingiram uma redução de 1, 2 ou 3 dias por semana com suporte parentérico, respetivamente.

Dos 39 indivíduos que estavam a receber placebo, 29 concluíram 24 meses de tratamento com teduglutido. A redução média da nutrição parentérica foi de 3,11 l/semana (uma redução adicional de 28,3%). Dezasseis (16, 55,2%) dos 29 indivíduos que concluíram o estudo atingiram uma redução de 20% ou superior da nutrição parentérica. No fim do estudo, 14 (48,3%), 7 (24,1%) e 5 (17,2%) doentes atingiram uma redução de 1, 2 ou 3 dias por semana com suporte parentérico, respetivamente. Dois (2) indivíduos foram desmamados do suporte parentérico enquanto estavam a receber teduglutido.

Dos 12 indivíduos não aleatorizados no estudo de referência, 6 concluíram 24 meses de tratamento com teduglutido. A redução média na nutrição parentérica foi de 4,0 l/semana (uma redução de 39,4% em relação ao início do tratamento – o início do estudo de extensão) e 4 dos 6 doentes que concluíram o estudo (66,7%) atingiram uma redução de 20% ou superior do suporte parentérico. No fim do estudo, 3 (50%), 2 (33%) e 2 (33%) atingiram uma redução de 1, 2 ou 3 dias por semana na nutrição parentérica, respetivamente. Um indivíduo foi desmamado do suporte parentérico enquanto estava a receber teduglutido.

Num outro estudo de fase 3, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em doentes com SIC que necessitavam de nutrição parentérica, os doentes receberam uma dose de 0,05 mg/kg/dia (n=35), uma dose de 0,10 mg/kg/dia (n=32) de teduglutido ou placebo (n=16) durante um período de até 24 semanas.

A análise primária da eficácia dos resultados do estudo não demonstrou qualquer diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com teduglutido 0,10 mg/kg/dia e o grupo a receber placebo, enquanto que a proporção de indivíduos a receber a dose recomendada de teduglutido de 0,05 mg/kg/dia que obteve uma redução de, pelo menos, 20% da nutrição parentérica nas semanas 20 e 24 apresentou uma diferença estatisticamente significativa *versus* o placebo (46% *versus* 6,3%, $p < 0,01$). O tratamento com teduglutido resultou numa redução de 2,5 l/semana da necessidade de administração de nutrição parentérica (a partir de um valor inicial pré-tratamento de 9,6 litros) *versus* 0,9 l/semana (a partir de um valor inicial pré-tratamento de 10,7 litros) para o grupo a receber placebo, às 24 semanas.

O tratamento com teduglutido induziu a expansão do epitélio de absorção através de um aumento significativo da altura das vilosidades no intestino delgado.

Sessenta e cinco (65) doentes participaram num estudo de seguimento de SIC durante um período adicional de 28 semanas de tratamento. Os doentes tratados com teduglutido mantiveram a sua dose anterior ao longo da fase de extensão, enquanto que os doentes a receber placebo foram aleatorizados para o tratamento ativo, para receber 0,05 ou 0,10 mg/kg/dia.

Dos doentes que obtiveram uma redução de, pelo menos, 20% da nutrição parentérica nas semanas 20 e 24 no estudo inicial, 75% mantiveram esta resposta com teduglutido após um período de até 1 ano de tratamento contínuo.

A redução média do volume de nutrição parentérica semanal foi de 4,9 l/semana (redução de 52% em relação ao início do tratamento) após um ano de tratamento contínuo com teduglutido.

Dois (2) doentes a receber a dose recomendada de teduglutido foram desmamados da nutrição parentérica na semana 24. Um outro doente no estudo de seguimento foi desmamado da nutrição parentérica.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Revestive em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da SIC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O teduglutido foi rapidamente absorvido dos locais de injeção subcutânea atingindo níveis plasmáticos máximos aproximadamente 3-5 horas após a administração da dose com todos os níveis de doses. A biodisponibilidade absoluta de teduglutido administrado por via subcutânea é elevada (88%). Não foi observada qualquer acumulação de teduglutido após a administração subcutânea repetida.

Distribuição

Após a administração subcutânea, o teduglutido apresenta um volume aparente de distribuição de 26 litros em doentes com SIC.

Biotransformação

O metabolismo de teduglutido não é totalmente conhecido. Visto que o teduglutido é um peptídeo, é provável que siga o mecanismo principal do metabolismo peptídeo.

Eliminação

O teduglutido tem uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 2 horas. Após a administração intravenosa, a depuração plasmática do teduglutido foi de, aproximadamente, 127 ml/h/kg, a qual equivale à taxa de filtração glomerular (TFG). A eliminação renal foi confirmada num estudo que investigou a farmacocinética em indivíduos com compromisso renal. Não foi observada qualquer acumulação de teduglutido após administrações subcutâneas repetidas.

Linearidade da dose

A taxa e a extensão de absorção do teduglutido são proporcionais à dose em doses subcutâneas únicas e repetidas de até 20 mg.

Farmacocinética em subpopulações

População pediátrica

Após a administração subcutânea, conduzindo as respostas de eficácia, demonstrou-se uma $C_{máx}$ do teduglutido semelhante em todos os grupos etários (4 meses corrigidos por idade gestacional a 17 anos) através de um modelo de farmacocinética populacional com base em amostras PK recolhidas na população no seguimento da dose diária SC de 0,05 mg/kg. Contudo, observou-se uma menor exposição (AUC) e uma semivida mais curta em doentes pediátricos com 4 meses a 17 anos de idade em comparação com os adultos. O perfil farmacocinético do teduglutido nesta população pediátrica, conforme avaliada pela depuração e pelo volume de distribuição, foi diferente daquilo que se observou em adultos após correção dos pesos corporais. Especificamente, a depuração diminui com o aumento da idade de 4 meses até à idade adulta. Não existem dados disponíveis em doentes pediátricos com compromisso renal moderado a grave e com doença renal em fase terminal (DRT).

Género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre géneros em estudos clínicos.

Idosos

Num estudo de fase 1, não foi possível detetar qualquer diferença na farmacocinética do teduglutido entre indivíduos saudáveis com idade inferior a 65 anos *versus* indivíduos com idade superior a 65 anos. A experiência em indivíduos com idade superior ou igual a 75 anos é limitada.

Compromisso hepático

Num estudo de fase 1, foi investigado o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do teduglutido após a administração subcutânea de 20 mg de teduglutido. A exposição máxima e a extensão global de exposição ao teduglutido após a administração de doses subcutâneas únicas de 20 mg foram inferiores (10-15%) em indivíduos com compromisso hepático moderado relativamente aos respetivos grupos de controlo de indivíduos saudáveis.

Compromisso renal

Num estudo de fase 1, foi investigado o efeito do compromisso renal na farmacocinética de teduglutido após a administração subcutânea de 10 mg de teduglutido. Na presença de compromisso renal progressivo até e incluindo a doença renal em fase terminal, os parâmetros farmacocinéticos principais do teduglutido aumentaram até a um fator de 2,6 (AUC_{inf}) e 2,1 ($C_{máx}$) em comparação com indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada hiperplasia na vesícula biliar, nos canais biliares hepáticos e nos ductos pancreáticos em estudos toxicológicos subcrónicos e crónicos. Estas observações foram potencialmente associadas à farmacologia prevista de teduglutido e foram reversíveis, em graus variáveis, num período de recuperação de 8-13 semanas após a administração crónica.

Reações no local de injeção

Em estudos pré-clínicos, as inflamações granulomatosas graves foram associadas aos locais de injeção.

Carcinogenicidade/mutagenicidade

O teduglutido apresentou um resultado negativo quando testado no conjunto padronizado de testes de genotoxicidade.

Num estudo de carcinogenicidade em ratos, as neoplasias benignas associadas ao tratamento incluíram tumores do epitélio do canal biliar em homens expostos a concentrações plasmáticas de teduglutido, aproximadamente, 32 e 155 vezes superiores às concentrações obtidas em doentes aos quais foi administrada a dose diária recomendada (incidência de 1 em 44 e de 4 em 48, respetivamente). Foram observados adenomas da mucosa do jejunum em 50 homens e 5 em 50 homens expostos a concentrações plasmáticas de teduglutido de, aproximadamente, 10 e 155 vezes superiores às concentrações obtidas com os doentes aos quais foi administrada a dose diária recomendada. Adicionalmente, foi observado um adenocarcinoma do jejunum num rato macho, ao qual foi administrada a dose mais baixa testada (margem de exposição plasmática animal: ser humano de aproximadamente 10 vezes).

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento que avaliaram o teduglutido em ratos e coelhos com doses de 0, 2, 10 e 50 mg/kg/dia administradas por via subcutânea. O teduglutido não foi associado a efeitos na função reprodutiva, *in utero* ou com os parâmetros de desenvolvimento determinados em estudos para investigar a fertilidade, o desenvolvimento embrionofetal e o desenvolvimento pré e pós-natal. Os dados farmacocinéticos demonstraram que a exposição de fetos de coelhos e crias de ratos em período de amamentação ao teduglutido foi muito baixa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

L-histidina
Manitol
Fosfato de sódio mono-hidratado
Fosfato dissódico hepta-hidratado

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos

4 anos.

Medicamento reconstituído

A estabilidade físico-química em uso foi demonstrada para um período de 24 horas, até 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição evite o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente não seriam superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a menos que a reconstituição tenha decorrido em condições assépticas, controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó

Frasco para injetáveis (vidro) de 3 ml com rolha de borracha (bromobutilo) contendo 1,25 mg de teduglutido.

Solvente

Seringa pré-cheia (vidro) com êmbolos (bromobutilo) contendo 0,5 ml de solvente.

Embalagem de 28 frascos para injetáveis de pó com 28 seringas pré-cheias.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A determinação do número de frascos para injetáveis necessários para administração de uma dose é baseada no peso de cada doente e na dose recomendada de 0,05 mg/kg/dia. O médico deve determinar o peso do doente em cada consulta, determinar a dose diária a ser administrada até à próxima consulta e informar adequadamente o doente.

Na secção 4.2 é fornecida uma tabela com os volumes de injeção com base na dose recomendada por peso corporal para doentes pediátricos.

A seringa pré-cheia tem de ser preparada com uma agulha de reconstituição.

Em seguida, o pó do frasco para injetáveis tem de ser dissolvido através da adição de todo o solvente da seringa pré-cheia.

O frasco para injetáveis não deverá ser agitado, mas pode ser rolado entre as palmas das mãos e cuidadosamente invertido uma vez. Assim que se verificar a formação de uma solução incolor e translúcida no frasco para injetáveis, a solução deve ser aspirada para uma seringa de injeção de 1 ml (ou uma seringa de injeção de 0,5 ml ou inferior de uso pediátrico) com uma escala em intervalos de 0,02 ml ou inferior (não incluída na embalagem).

Se forem necessários dois frascos para injetáveis, o procedimento deve ser repetido para o segundo frasco para injetáveis e a solução adicional deve ser aspirada para a seringa de injeção que contém a solução do primeiro frasco para injetáveis. Qualquer volume que exceda a dose prescrita em ml é removido e eliminado.

A solução tem de ser administrada por via subcutânea numa área limpa do abdómen ou, se tal não for possível, na região da coxa (ver secção 4.2 Modo de administração), utilizando uma agulha fina de injeção subcutânea adequada para utilização pediátrica.

O folheto informativo fornece instruções detalhadas sobre a preparação e a administração de Revestive.

A solução não deve ser utilizada no caso de apresentar turvação ou partículas.

O medicamento destina-se apenas a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Todas as agulhas e seringas devem ser eliminadas num recipiente de eliminação de materiais cortantes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/787/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de agosto de 2012

Data da última renovação: 23 de junho de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revestive 5 mg, pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis com pó contém 5 mg de teduglutido*.

Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 5 mg de teduglutido em 0,5 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 10 mg/ml.

*Um análogo do peptídeo 2 semelhante ao glucagon (GLP-2) produzido em células de *Escherichia coli* através da tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é branco e o solvente é translúcido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revestive é indicado para o tratamento de doentes com 4 meses de idade gestacional corrigida ou mais, com Síndrome do Intestino Curto (SIC). Os doentes devem estar estáveis após um período de adaptação intestinal depois da cirurgia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da SIC.

O tratamento não deve ser iniciado até ser razoável assumir-se que um doente se encontra estável após um período de adaptação intestinal. A otimização e a estabilização do líquido intravenoso e do suporte nutricional devem ser realizadas antes de se iniciar o tratamento.

A avaliação clínica realizada pelo médico deverá ter em consideração os objetivos individuais do tratamento e as preferências do doente. O tratamento deverá ser interrompido se não se conseguir obter qualquer melhoria global da afeção do doente. A eficácia e a segurança devem ser cuidadosamente monitorizadas de uma forma contínua, em todos os doentes, de acordo com as normas orientadoras para o tratamento clínico.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Revestive é de 0,05 mg/kg de peso corporal, uma vez por dia. O volume de injeção por peso corporal é apresentado abaixo na Tabela 1. Devido à heterogeneidade da população

com SIC, poderá ser considerada uma redução da posologia diária para alguns doentes, a qual deverá ser cuidadosamente monitorizada, a fim de otimizar a tolerabilidade do tratamento. Se houver omissão de uma dose, a referida dose deve ser injetada o mais rapidamente possível nesse mesmo dia. O efeito do tratamento deverá ser avaliado após 6 meses. Dados limitados de estudos clínicos demonstraram que alguns doentes poderão demorar mais tempo a responder ao tratamento (i.e., aqueles que continuam a apresentar cólon em continuidade ou íleo distal/terminal); deve reconsiderar-se a necessidade de continuar o tratamento se não se atingir uma melhoria global após 12 meses.

É recomendada a continuidade do tratamento em doentes que fizeram o desmame da nutrição parentérica.

Tabela 1: Volume de injeção por peso corporal para adultos

Peso corporal	Dosagem de 5 mg Volume a injetar
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

População pediátrica (≥ 1 ano)

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da SIC pediátrica.

A dose recomendada de Revestive em crianças e adolescentes (1 a 17 anos de idade) é a mesma que nos adultos (0,05 mg/kg de peso corporal uma vez por dia). O volume de injeção por kg de peso corporal ao utilizar-se o frasco para injetáveis na dosagem de 5 mg é apresentado na Tabela 2 abaixo. Está também disponível um frasco para injetáveis na dosagem de 1,25 mg para utilização pediátrica (doentes com um peso corporal < 20 kg).

Se houver omissão de uma dose, a referida dose deve ser injetada assim que possível nesse mesmo dia. Recomenda-se um período de tratamento de 6 meses, após o qual se deverá avaliar o efeito do tratamento. Em crianças com idade inferior a dois anos, o tratamento deve ser avaliado após 12 semanas. Não existem dados disponíveis em doentes pediátricos após os 6 meses (ver secção 5.1).

Tabela 2: Volume de injeção por peso corporal para a população pediátrica (≥ 1 ano)

Peso corporal	Dosagem de 5 mg Volume a injetar
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg	Ver Tabela 1 na secção “Adultos”.

População pediátrica (com idade entre os 4 meses e menos de 12 meses)

Para os doentes pediátricos com idade entre os 4 meses e menos de 12 meses, deve utilizar-se o frasco para injetáveis de Revestive de 1,25 mg. Consultar as informações de dosagem no Resumo das Características do Medicamento do Revestive 1,25 mg pó e solvente para solução injetável.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com mais de 65 anos de idade.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes adultos ou pediátricos com compromisso renal ligeiro. Em doentes adultos ou pediátricos com compromisso renal moderado e grave (depuração da creatinina inferior a 50 ml/min) e doença renal em fase terminal, a dose diária deve ser reduzida em 50% (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado, com base num estudo realizado em indivíduos classificados como classe B de Child-Pugh. Revestive não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica (< 4 meses)

Atualmente, não estão disponíveis dados em crianças com menos de 4 meses de idade gestacional corrigida.

Modo de administração

A solução reconstituída deve ser administrada por injeção subcutânea uma vez por dia, alternando os locais de administração entre 1 dos 4 quadrantes do abdómen. Caso não seja possível administrar a injeção no abdómen devido a dor, cicatrização ou endurecimento do tecido, é possível utilizar-se também a coxa. Revestive não deve ser administrado por via intravenosa ou por via intramuscular.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a vestígios de tetraciclina.

Diagnóstico ou suspeita de doença maligna.

Doentes com um historial de doenças malignas no trato gastrointestinal, incluindo o sistema hepatobiliar e o pâncreas, nos últimos cinco anos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se vivamente que sempre que Revestive seja administrado a um doente, se registe o nome e o número do lote do medicamento, de modo a manter um elo entre o doente e o lote do medicamento.

Adultos

Pólipos colorretais

Deve ser realizada uma colonoscopia com remoção dos pólipos ao iniciar-se o tratamento com Revestive. Recomenda-se a realização de colonoscopias de seguimento anuais (ou outro exame imagiológico alternativo) durante os primeiros dois anos de tratamento com Revestive. Recomenda-se a realização de colonoscopias subsequentes em intervalos mínimos de cinco anos. Deve ser realizada uma avaliação individual para determinar se é necessário aumentar a frequência da vigilância com base nas características do doente (por exemplo, idade, doença subjacente). Ver também a secção 5.1. Se for detetado um pólipo, recomenda-se o cumprimento das normas orientadoras atuais sobre seguimento de pólipos. Em caso de doença maligna, a terapêutica com Revestive tem de ser interrompida (ver secção 4.3).

Neoplasia gastrointestinal, incluindo trato hepatobiliar

No estudo de carcinogenicidade em ratos, foram encontrados tumores benignos no intestino delgado e nos canais biliares extra-hepáticos. Foi também observado o desenvolvimento de pólipos do intestino delgado em doentes humanos com SIC vários meses após o início do tratamento com teduglutido. Por este motivo, recomenda-se a realização de endoscopia gastrointestinal alta ou de outros exames imagiológicos antes e durante o tratamento com teduglutido. Se for detetada uma neoplasia, esta deverá ser removida. Em caso de doença maligna, o tratamento com teduglutido tem de ser interrompido (ver secções 4.3 e 5.3).

Vesícula biliar e canais biliares

Foram notificados casos de colecistite, colangite e colelitíase em estudos clínicos. Se ocorrerem sintomas relacionados com a vesícula biliar ou com o canal biliar, deve reavaliar-se a necessidade de se continuar o tratamento com Revestive.

Doenças pancreáticas

Foram notificados acontecimentos pancreáticos, tais como pancreatite crónica e aguda, estenose do ducto pancreático, infecção do pâncreas e aumento da amilase e lípase sanguíneas em estudos clínicos. Em caso de acontecimentos pancreáticos, deve reavaliar-se a necessidade de se continuar o tratamento com Revestive.

Monitorização do intestino delgado, da vesícula biliar e dos canais biliares, e do pâncreas

Os doentes com SIC devem ser cuidadosamente monitorizados de acordo com as normas orientadoras para o tratamento clínico. Normalmente, isto inclui a monitorização da função do intestino delgado, da

vesícula biliar e dos canais biliares, e do pâncreas para deteção de sinais e sintomas, e, caso haja indicação, exames laboratoriais adicionais e técnicas de imagiologia adequadas.

Obstrução intestinal

Foram notificados casos de obstrução intestinal em estudos clínicos. Em caso de obstruções intestinais recorrentes, deve reavaliar-se a necessidade de se continuar o tratamento com Revestive.

Sobrecarga de líquidos e balanço eletrolítico

Para evitar sobrecarga de líquidos ou desidratação, é necessário o ajuste cuidado do suporte parentérico em doentes que estejam a tomar Revestive. O balanço eletrolítico e o estado de líquidos devem ser cuidadosamente monitorizados ao longo do tratamento, especialmente durante a resposta terapêutica inicial e descontinuação do tratamento com Revestive.

Sobrecarga de líquidos

Foi observada uma sobrecarga de líquidos em ensaios clínicos. Os acontecimentos adversos por sobrecarga de líquidos ocorreram com maior frequência durante as 4 primeiras semanas de terapêutica e diminuíram ao longo do tempo.

Devido ao aumento da absorção de líquidos, os doentes com doenças cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca e hipertensão, devem ser monitorizados no que diz respeito à sobrecarga de líquidos, particularmente durante o início da terapêutica. Os doentes devem ser aconselhados a consultar o seu médico em caso de aumento súbito de peso, inchaço do rosto, inchaço dos tornozelos e/ou dispneia. Em geral, a sobrecarga de líquidos pode ser prevenida através de uma avaliação adequada e atempada das necessidades nutricionais parentéricas. Esta avaliação deve ser realizada mais frequentemente nos primeiros meses de tratamento.

Foi observada insuficiência cardíaca congestiva em ensaios clínicos. Em caso de uma deterioração significativa da doença cardiovascular, deve reavaliar-se a necessidade de um tratamento continuado com Revestive.

Desidratação

Os doentes com SIC estão suscetíveis a desidratação que pode levar a insuficiência renal aguda. Em doentes a receberem Revestive, o suporte parentérico deve ser reduzido de forma cuidadosa e não deve ser descontinuado de forma abrupta. O nível de fluidos do doente deve ser avaliado após a redução do suporte parentérico e deve proceder-se ao ajuste correspondente, conforme necessário.

Medicamentos concomitantes

Os doentes que estão a receber medicamentos orais concomitante, que requeiram ajuste posológico ou que apresentam um índice terapêutico estreito, devem ser cuidadosamente monitorizados devido a um potencial aumento da absorção (ver secção 4.5).

Afeções clínicas especiais

Revestive não foi estudado em doentes com doenças concomitantes graves e clinicamente instáveis (por exemplo, doenças cardiovasculares, respiratórias, renais, infecciosas, endócrinas, hepáticas ou do SNC) ou em doentes com doenças malignas nos últimos cinco anos (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução ao prescrever-se Revestive.

Compromisso hepático

Revestive não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave. Os dados decorrentes da utilização em indivíduos com compromisso hepático moderado não sugerem a necessidade de uma utilização restrita.

Interrupção do tratamento

Devido ao risco de desidratação, a descontinuação do tratamento com Revestive deve ser cuidadosamente controlada.

População pediátrica

Ver também precauções gerais em adultos nesta secção.

Pólipos/neoplasias colorretais

Antes de se iniciar o tratamento com Revestive, deve efetuar-se uma análise de sangue oculto nas fezes em todas as crianças e adolescentes. É necessário proceder-se a uma colonoscopia/sigmoidoscopia se houver evidência de sangue inexplicado nas fezes. Devem efetuar-se análises subsequentes de sangue oculto nas fezes anualmente nas crianças e adolescentes enquanto estiverem a receber Revestive.

Recomenda-se uma colonoscopia/sigmoidoscopia para todas as crianças e adolescentes após um ano de tratamento, de 5 em 5 anos daí em diante durante o tratamento contínuo com Revestive, e se tiverem hemorragia gastrointestinal nova ou inexplicada.

Excipientes

Revestive contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, o que significa que é praticamente “isento de sódio”.

É necessário tomar precauções ao administrar-se Revestive a pessoas com hipersensibilidade conhecida à tetraciclina (ver secção 4.3).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos farmacocinéticos de interação farmacológica. Um estudo *in vitro* indica que teduglutido não inibe as enzimas do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo dos fármacos. Com base no efeito farmacodinâmico de teduglutido, existe um potencial para o aumento da absorção de medicamentos administrados concomitantemente (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Revestive em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Revestive durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se teduglutido é excretado no leite humano. Nos ratos, a concentração média de teduglutido no leite foi inferior a 3% da concentração plasmática materna após a administração de uma injeção subcutânea única de 25 mg/kg. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Revestive durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do teduglutido na fertilidade humana. Os dados obtidos em animais não indicam haver qualquer redução da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Revestive sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Contudo, foram notificados casos de síncope em estudos clínicos (ver secção 4.8). A ocorrência destes acontecimentos poderá influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas foram obtidas de 2 estudos clínicos controlados por placebo com teduglutido realizados em 109 doentes com SIC tratados com doses de 0,05 mg/kg/dia e 0,10 mg/kg/dia até 24 semanas. Aproximadamente 52% dos doentes tratados com teduglutido tiveram reações adversas (*versus* 36% dos doentes tratados com placebo). As reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor e distensão abdominal (45%), infeções do trato respiratório (28%) (incluindo nasofaringite, gripe, infeção do trato respiratório superior e infeção do trato respiratório inferior), náuseas (26%), reações no local da injeção (26%), cefaleias (16%) e vômitos (14%). Aproximadamente 38% dos doentes tratados devido a um estoma tiveram complicações do estoma gastrointestinal. A maioria destas reações foram ligeiras ou moderadas.

Não foram identificados quaisquer sinais de segurança novos em doentes expostos a 0,05 mg/kg/dia de teduglutido até 30 meses num estudo de extensão, em regime aberto, a longo prazo.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e por frequência de acordo com o MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Todas as reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização encontram-se em *italico*.

Frequência Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infecções e infestações	Infeção do trato respiratório*	<i>Doença tipo gripe</i>		
Doenças do sistema imunitário				<i>Hipersensibilidade</i>
Doenças do metabolismo e da nutrição		Perda de apetite Sobrecarga de líquidos		
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade Insónias		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias			
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca congestiva		
Vasculopatias			Síncope	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse Dispneia		

Frequência Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Distensão abdominal Dor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorretal Estenose do cólon Flatulência Obstrução intestinal Estenose do ducto pancreático Pancreatite [†] Estenose do intestino delgado	<i>Pólipo no intestino delgado[‡]</i>	<i>Pólipo gástrico</i>
Afeções hepatobiliares		Colecistite Colecistite aguda		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção [§]	Edema periférico		<i>Retenção de líquidos</i>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Complicações relacionadas com estoma gastrointestinal			

*Inclui os seguintes termos preferidos: nasofaringite, gripe, infecção do trato respiratório superior e infecção do trato respiratório inferior.

†Inclui os seguintes termos preferidos: pancreatite, *pancreatite aguda*, e pancreatite crónica.

‡As localizações incluem o duodeno, o jejunio e o ileo.

§Inclui os seguintes termos preferidos: hematoma no local de injeção, eritema no local de injeção, dor no local de injeção, inchaço no local de injeção e hemorragia no local de injeção.

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

A administração de Revestive poderá ativar potencialmente o desenvolvimento de anticorpos, o que é consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos que contêm peptídeos. Com base nos dados integrados de dois ensaios em adultos com SIC (um ensaio aleatorizado, controlado com placebo, de 6 meses, seguido de um ensaio aberto de 24 meses), o desenvolvimento de anticorpos antiteduglutido em indivíduos que receberam uma administração por via subcutânea de 0,05 mg/kg de teduglutido uma vez por dia foi de 3% (2/60) no Mês 3, 17% (13/77) no Mês 6, 24% (16/67) no Mês 12, 33% (11/33) no Mês 24, e 48% (14/29) no Mês 30. Em estudos de fase 3 com doentes com SIC que receberam teduglutido durante \geq 2 anos, 28% dos doentes desenvolveram anticorpos contra a proteína de *E.coli* (proteína residual da célula hospedeira obtida a partir do processo de fabrico). A formação de anticorpos não foi associada a observações de segurança clinicamente relevantes, à redução da eficácia ou à alteração da farmacocinética de Revestive.

Reações no local da injeção

As reações no local da injeção ocorreram em 26% dos doentes com SIC tratados com teduglutido, em comparação com 5% dos doentes no braço do placebo. As reações incluíram hematoma no local de injeção, eritema no local de injeção, dor no local de injeção, inchaço no local de injeção e hemorragia no local de injeção (ver também a secção 5.3). A maioria das reações foram moderadas em termos de gravidade e não houve ocorrências que tivessem levado à descontinuação do fármaco.

Proteína C reativa

Foram observados aumentos moderados da proteína C reativa de, aproximadamente, 25 mg/l nos primeiros sete dias de tratamento com teduglutido, os quais diminuíram continuamente com o decorrer das injeções diárias. Após 24 semanas de tratamento com teduglutido, os doentes apresentaram um

pequeno aumento global da proteína C reativa de, aproximadamente, 1,5 mg/l em média. Estas alterações não estavam associadas a quaisquer alterações noutros parâmetros laboratoriais nem a quaisquer sintomas clínicos notificados. Não houve quaisquer aumentos médios clinicamente significativos da proteína C reativa em relação ao início do tratamento, após o tratamento a longo prazo com teduglutido durante um período de até 30 meses.

População pediátrica

Em dois ensaios clínicos concluídos foram incluídos 87 indivíduos pediátricos (1 a 17 anos de idade) e os mesmos foram expostos ao teduglutido durante um período de até 6 meses. Nenhum indivíduo descontinuou os estudos devido a um acontecimento adverso. Em termos globais, o perfil de segurança de teduglutido (incluindo o tipo e frequência de reações adversas e imunogenicidade) em crianças e adolescentes (1-17 anos de idade) foi similar ao dos adultos.

Em três estudos clínicos concluídos em doentes pediátricos (com idade gestacional corrigida entre 4 e < 12 meses), o perfil de segurança comunicado nestes estudos foi consistente com o perfil de segurança visto nos estudos pediátricos anteriores e não foram identificados novos problemas de segurança.

Os dados de segurança a longo prazo disponíveis para a população pediátrica são limitados. Não existem dados disponíveis para crianças com idade inferior a 4 meses.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através ~~do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.~~

4.9 Sobredosagem

A dose máxima de teduglutido estudada durante o desenvolvimento clínico foi de 86 mg/dia durante 8 dias. Não foram observadas quaisquer reações adversas sistémicas inesperadas (ver secção 4.8).

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado por um médico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e do metabolismo, vários produtos do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16AX08.

Mecanismo de ação

O peptídeo 2 semelhante ao glucagon humano (GLP-2) que ocorre naturalmente é um peptídeo secretado por células L do intestino, o qual é conhecido por aumentar o fluxo sanguíneo intestinal e portal, inibir a secreção de ácido gástrico e diminuir a motilidade intestinal. O teduglutido é um análogo do GLP-2. Em vários estudos não clínicos, o teduglutido demonstrou preservar a integridade da mucosa, promovendo a reparação e o crescimento normal do intestino através de um aumento da altura das vilosidades e da profundidade das criptas.

Efeitos farmacodinâmicos

De forma semelhante ao GLP-2, o teduglutido é constituído por 33 aminoácidos com uma substituição do aminoácido alanina pela glicina na segunda posição do terminal N. A substituição de um único aminoácido em relação ao GLP-2 que ocorre naturalmente resulta na resistência à degradação *in vivo*

pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), resultando num aumento do tempo de semivida. O teduglutido aumenta a altura das vilosidades e a profundidade das criptas do epitélio intestinal.

Com base nos achados derivados dos estudos pré-clínicos (ver secções 4.4 e 5.3) e no mecanismo de ação proposto com os efeitos tróficos na mucosa intestinal, parece que existe um risco de promoção de neoplasias do intestino delgado e/ou do cólon. Os estudos clínicos realizados não puderam excluir nem confirmar o aumento de tal risco. Ocorreram vários casos de pólipos colorretais benignos durante o decorrer dos ensaios. No entanto, a frequência não aumentou comparativamente com os doentes tratados com placebo. Além da necessidade de uma colonoscopia com remoção dos pólipos aquando do início do tratamento (ver secção 4.4.), todos os doentes devem ser avaliados quanto à necessidade de um programa de monitorização melhorado com base nas características do doente (por exemplo, idade e doença subjacente, ocorrência prévia de pólipos, etc.).

Eficácia clínica

População pediátrica

População pediátrica entre os 4 meses e menos de 12 meses de idade

A eficácia dos dados apresentados deriva de dois estudos principais, um controlado e um não controlado, com uma duração de 28 semanas, e 2 estudos de extensão com até 9 ciclos (24 semanas por ciclo) de tratamento com teduglutido. Estes estudos incluíram lactentes com idade gestacional corrigida entre os 4 meses e < 12 meses: 10 lactentes (2 lactentes com idade entre 4 e < 6 meses, 8 com idade entre 6 e < 12 meses) no estudo controlado (5 no braço de tratamento com teduglutido e 5 no braço de cuidados padrão), 2 lactentes no estudo não controlado (ambos tratados). No estudo principal controlado, 6 dos 10 lactentes concluíram o estudo e permaneceram no estudo de extensão (5 tratados e 1 não tratado). No estudo principal não controlado, 2 lactentes concluíram o estudo e permaneceram no segundo estudo de extensão (ambos tratados). Os lactentes nestes estudos foram tratados com teduglutido a 0,05 mg/kg/dia. Apesar do tamanho limitado da amostra nos estudos principais e de extensão, foi observada uma redução numérica clinicamente significativa na necessidade de apoio parental.

O estudo principal controlado

Desmame completo

Nenhum indivíduo alcançou autonomia enteral, isto é, desmame completo de NP durante os estudos principais e de extensão.

Redução do volume de nutrição parentérica

No estudo principal controlado, com base nos registos individuais diários, 3 (60,0%) indivíduos inscritos no braço TED e 1 (20,0%) indivíduo no braço CP tiveram uma redução de, pelo menos, 20% no volume de nutrição parentérica (NP) no final do tratamento (EOT), em relação ao início do tratamento (2 indivíduos no braço CP tinham dados em falta). No braço TED, a alteração média no volume de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento foi de $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dia (-16,8%).

Redução de calorias da nutrição parentérica

No estudo principal controlado, com base nos registos individuais diários, a alteração percentual média no consumo calórico de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-27,0 \pm 29,47\%$ para indivíduos no braço TED e de $-13,7 \pm 21,87\%$ no braço CP.

Redução no tempo de perfusão

No estudo principal controlado, no braço TED, a alteração no tempo de perfusão diário de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-3,1 \pm 3,31$ horas/dia (-28,9%) e $-1,9 \pm 2,01$ dias/semana (-28,5%). No braço CP, a alteração no tempo de perfusão diário de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-0,3 \pm 0,63$ horas/dia (-1,9%) e não foi observada qualquer alteração no número de dias por semana de tempo de perfusão de NP.

O estudo principal não controlado

Desmame completo

Nenhum indivíduo alcançou o desmame completo.

Redução do volume de nutrição parentérica

Entre os 2 lactentes incluídos e que concluíram o estudo, foi registada uma redução $\geq 20\%$ no volume de NP em 1 lactente durante o tratamento com teduglutido. A alteração média no volume de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dia (-26,7%).

Redução de calorias da nutrição parentérica

Em lactentes, a alteração média no consumo calórico de NP no final do tratamento, em relação ao início do tratamento, foi de $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dia (-25,7%).

Redução no tempo de perfusão

Durante o estudo, não foi registada qualquer alteração nas horas de utilização de NP pelos 2 lactentes.

População pediátrica com idade entre 1 e 17 anos

Os dados de eficácia apresentados são derivados de 2 estudos controlados em doentes pediátricos com duração até 24 semanas. Estes estudos incluíram 101 doentes nas seguintes faixas etárias: 5 doentes entre 1-2 anos, 56 doentes entre 2 a < 6 anos, 32 doentes entre 6 a < 12 anos, 7 doentes entre 12 a < 17 anos e 1 doente entre 17 a < 18 anos. Apesar do tamanho limitado da amostra, que não permitiu comparações estatísticas significativas, clinicamente significativas, foram observadas reduções numéricas na necessidade de suporte parentérico em todos os grupos etários.

O teduglutido foi estudado num estudo clínico de 12 semanas, sem ocultação, em 42 indivíduos pediátricos com idades compreendidas entre 1 e 14 anos com SIC dependentes de nutrição parentérica. Os objetivos do estudo consistiam em avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de teduglutido em comparação com os cuidados padrão. Estudaram-se três (3) doses de teduglutido, 0,0125 mg/kg/dia ($n=8$), 0,025 mg/kg/dia ($n=14$) e 0,05 mg/kg/dia ($n=15$) durante 12 semanas. Foram incluídos cinco (5) indivíduos numa coorte de cuidados padrão.

Desmame completo

Três indivíduos (3/15, 20%) a fazerem a dose recomendada de teduglutido fizeram o desmame da nutrição parentérica ao fim da semana 12. Após um período de eliminação de 4 semanas, dois destes doentes tinham reiniciado nutrição parentérica de suporte.

Redução do volume de nutrição parentérica

A alteração média do volume de nutrição parentérica desde o início do estudo até à semana 12 na população de ITT, com base nos dados prescritos pelo médico, foi de $-2,57 (\pm 3,56)$ l/semana, correlacionada com uma diminuição média de $-39,11\% (\pm 40,79)$, em comparação com $0,43 (\pm 0,75)$ l/semana, correlacionada com um aumento de $7,38\% (\pm 12,76)$ na coorte de cuidados padrão. Na semana 16 (4 semanas após o fim do tratamento), as reduções do volume de nutrição parentérica eram ainda evidentes, mas inferiores às observadas na semana 12 quando os indivíduos estavam ainda a fazer teduglutido (diminuição média de $-31,80\% (\pm 39,26)$ em comparação com um aumento de $3,92\% (\pm 16,62)$ no grupo de cuidados padrão).

Redução de calorias da nutrição parentérica

Na semana 12, houve uma alteração média de $-35,11\% (\pm 53,04)$ desde o início do estudo no consumo de calorias de nutrição parentérica na população de ITT com base nos dados de prescrição do médico. A alteração correspondente na coorte de cuidados padrão foi de $4,31\% (\pm 5,36)$. Na semana 16, o consumo de calorias de nutrição parentérica continuou a diminuir com alterações percentuais médias, desde o início do estudo, de $-39,15\% (\pm 39,08)$ em comparação com $-0,87\% (\pm 9,25)$ para a coorte de cuidados padrão.

Aumentos do volume de nutrição entérica e de calorias entéricas

Com base nos dados prescritos, a alteração percentual média do volume entérico desde o início do estudo até à semana 12 na população de ITT foi de 25,82% ($\pm 41,59$) em comparação com 53,65% ($\pm 57,01$) na coorte de cuidados padrão. O aumento correspondente de calorias entéricas foi de 58,80% ($\pm 64,20$), em comparação com 57,02% ($\pm 55,25$) na coorte de cuidados padrão.

Redução no tempo de perfusão

A diminuição média na semana 12, em relação ao início do estudo, do número de dias/semanas com nutrição parentérica na população de ITT, com base nos dados de prescrição do médico, foi de -1,36 ($\pm 2,37$) dias/semana correspondente a uma diminuição percentual de -24,49% ($\pm 42,46$). Não houve alteração desde o início do estudo na coorte de cuidados padrão. Quatro indivíduos (26,7%) a fazerem a dose recomendada de teduglutido atingiram uma redução de, pelo menos, três dias em termos de necessidades de nutrição parentérica.

Na Semana 12, com base nos registos individuais, os indivíduos apresentaram reduções percentuais médias de 35,55% ($\pm 35,23$) horas por dia, em comparação com o início do estudo, o que corresponde a reduções nas horas/dia de utilização de nutrição parentérica de -4,18 ($\pm 4,08$), enquanto os indivíduos na coorte de cuidados padrão revelaram uma alteração mínima neste parâmetro no mesmo ponto temporal.

Foi conduzido em estudo adicional de 24 semanas, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, em 59 indivíduos pediátricos com idades entre 1 e 17 anos, que estavam dependentes de suporte parentérico. O objetivo consistiu em avaliar a segurança/tolerabilidade, farmacocinética e eficácia do teduglutido. Foram estudadas duas doses de teduglutido: 0,025 mg/kg/dia ($n=24$) e 0,05 mg/kg/dia ($n=26$); foram incluídos 9 indivíduos num braço de cuidados padrão (CP). A aleatorização foi estratificada por idade nos grupos de dose. Os resultados abaixo correspondem à população com ITT na dose recomendada de 0,05 mg/kg/dia.

Desmame completo

Três (3) crianças no grupo de 0,05 mg/kg atingiram o desmame completo do suporte parentérico às 24 semanas.

Redução do volume de nutrição parentérica

Com base nos dados do diário do indivíduo, 18 (69,2%) indivíduos no grupo de 0,05 mg/kg/dia atingiram o parâmetro de avaliação primário de uma redução $\geq 20\%$ no volume NP/IV no final do tratamento, em relação ao início do estudo; no braço de CP, 1 (11,1%) indivíduo atingiu este parâmetro de avaliação.

A alteração média no volume de nutrição parentérica desde o início do estudo até à semana 24, com base nos dados do diário do indivíduo, foi de -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/dia, que corresponde a -41,57% ($\pm 28,90$); a alteração média no braço de CP foi de -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/dia (que corresponde a -10,21% [$\pm 13,59$]).

Redução no tempo de perfusão

Às 24 semanas, houve uma diminuição no tempo de perfusão de -3,03 ($\pm 3,84$) horas/dia no braço dos 0,05 mg/kg/dia, que corresponde a uma alteração percentual de -26,09% ($\pm 36,14$). A alteração desde o início do estudo na coorte de CP foi de -0,21 ($\pm 0,69$) horas/dia (-1,75% [$\pm 5,89$]).

A diminuição média desde o início do estudo até à semana 24 no número de dias/semana com nutrição parentérica, com base nos dados do diário do indivíduo, foi de -1,34 ($\pm 2,24$) dias/semana, o que corresponde a uma diminuição percentual de -21,33% ($\pm 34,09$). Não houve qualquer redução nos dias de perfusão de NP/IV por semana no braço de CP.

Adultos

O teduglutido foi estudado em 17 doentes com SIC distribuídos por cinco grupos de tratamento, utilizando doses de 0,03, 0,10 ou 0,15 mg/kg de teduglutido administradas uma vez por dia ou doses

de 0,05 ou 0,075 mg/kg administradas duas vezes por dia num estudo aberto, multicêntrico e de determinação da dose de 21 dias. O tratamento resultou num aumento da absorção de líquido gastrointestinal de, aproximadamente, 750-1000 ml/dia com melhorias na absorção de macronutrientes e eletrólitos, na diminuição do líquido do estoma ou fecal e da excreção de macronutrientes, e promoveu importantes adaptações funcionais e estruturais na mucosa intestinal. As adaptações estruturais foram de natureza transitória, tendo sido atingidos os valores iniciais no período de três semanas após a descontinuação do tratamento.

No estudo de referência de fase 3, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em doentes com SIC que necessitavam de nutrição parentérica, 43 doentes foram aleatorizados para receber uma dose de 0,05 mg/kg/dia de teduglutido e 43 doentes foram aleatorizados para receber placebo durante um período de até 24 semanas.

A proporção de indivíduos tratados com teduglutido com uma diminuição de 20% a 100% da nutrição parentérica na semana 20 e 24 foi diferente, em termos estatisticamente significativos, relativamente ao grupo a receber placebo (27 de entre os 43 indivíduos, 62,8% *versus* 13 de entre os 43 doentes, 30,2%, $p=0,002$). O tratamento com teduglutido resultou numa redução de 4,4 l/semana relativamente à necessidade de administração de nutrição parentérica (a partir de um valor inicial pré-tratamento de 12,9 litros) *versus* 2,3 l/semana (a partir de um valor inicial pré-tratamento de 13,2 litros) para o grupo a receber placebo, às 24 semanas. Vinte e um (21) doentes tratados com teduglutido (48,8%) *versus* 9 doentes a receber placebo (20,9%) atingiram, pelo menos, um dia de redução na administração de nutrição parentérica ($p=0,008$).

Noventa e sete por cento (97%) dos doentes (37 de entre os 39 doentes tratados com teduglutido) que concluíram o estudo controlado por placebo entraram num estudo de extensão a longo prazo em que todos os doentes receberam 0,05 mg/kg de teduglutido administrado diariamente durante um período adicional de 2 anos. No total, 88 doentes participaram neste estudo de extensão, de entre os quais 39 foram tratados com placebo e 12 foram recrutados, mas não foram aleatorizados no estudo anterior; 65 dos 88 doentes concluíram o estudo de extensão. Continuou a existir evidência de um aumento dos índices de resposta ao tratamento durante um período de até 2,5 anos em todos os grupos expostos a teduglutido relativamente à redução do volume de nutrição parentérica, à obtenção de dias adicionais sem nutrição parentérica por semana e ao desmame do suporte parentérico.

Trinta (30) dos 43 doentes tratados com teduglutido do estudo de referência que participaram no estudo de extensão concluíram um total de 30 meses de tratamento. Destes, 28 doentes (93%) atingiram uma redução de 20% ou superior do suporte parentérico. Dos doentes com resposta no estudo de referência que concluíram o estudo de extensão, 21 de 22 (96%) mantiveram a resposta ao teduglutido após um período adicional de tratamento contínuo de 2 anos.

A redução média na nutrição parentérica (n=30) foi de 7,55 l/semana (uma redução de 65% em relação ao início do tratamento). Dez (10) indivíduos foram desmamados do suporte parentérico enquanto estavam a fazer o tratamento com teduglutido durante 30 meses. Os indivíduos foram mantidos no tratamento com teduglutido mesmo se já não necessitassem de nutrição parentérica. Estes 10 indivíduos necessitaram de suporte com nutrição parentérica durante 1,2 a 15,5 anos, e antes do tratamento com teduglutido necessitaram de suporte com nutrição parentérica de 3,5 l/semana e 13,4 l/semana. No fim do estudo, 21 (70%), 18 (60%) e 18 (60%) dos 30 indivíduos que concluíram o estudo atingiram uma redução de 1, 2 ou 3 dias por semana com suporte parentérico, respetivamente.

Dos 39 indivíduos que estavam a receber placebo, 29 concluíram 24 meses de tratamento com teduglutido. A redução média da nutrição parentérica foi de 3,11 l/semana (uma redução adicional de 28,3%). Dezasseis (16, 55,2%) dos 29 indivíduos que concluíram o estudo atingiram uma redução de 20% ou superior da nutrição parentérica. No fim do estudo, 14 (48,3%), 7 (24,1%) e 5 (17,2%) doentes atingiram uma redução de 1, 2 ou 3 dias por semana com suporte parentérico, respetivamente. Dois (2) indivíduos foram desmamados do suporte parentérico enquanto estavam a receber teduglutido.

Dos 12 indivíduos não aleatorizados no estudo de referência, 6 concluíram 24 meses de tratamento com teduglutido. A redução média na nutrição parentérica foi de 4,0 l/semana (uma redução de 39,4% em relação ao início do tratamento – o início do estudo de extensão) e 4 dos 6 doentes que concluíram o estudo (66,7%) atingiram uma redução de 20% ou superior do suporte parentérico. No fim do estudo, 3 (50%), 2 (33%) e 2 (33%) atingiram uma redução de 1, 2 ou 3 dias por semana na nutrição parentérica, respetivamente. Um indivíduo foi desmamado do suporte parentérico enquanto estava a receber teduglutido.

Num outro estudo de fase 3, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em doentes com SIC que necessitavam de nutrição parentérica, os doentes receberam uma dose de 0,05 mg/kg/dia (n=35), uma dose de 0,10 mg/kg/dia (n=32) de teduglutido ou placebo (n=16) durante um período de até 24 semanas.

A análise primária da eficácia dos resultados do estudo não demonstrou qualquer diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com teduglutido 0,10 mg/kg/dia e o grupo a receber placebo, enquanto que a proporção de indivíduos a receber a dose recomendada de teduglutido de 0,05 mg/kg/dia que obteve uma redução de, pelo menos, 20% da nutrição parentérica nas semanas 20 e 24 apresentou uma diferença estatisticamente significativa *versus* o placebo (46% *versus* 6,3%, $p < 0,01$). O tratamento com teduglutido resultou numa redução de 2,5 l/semana da necessidade de administração de nutrição parentérica (a partir de um valor inicial pré-tratamento de 9,6 litros) *versus* 0,9 l/semana (a partir de um valor inicial pré-tratamento de 10,7 litros) para o grupo a receber placebo, às 24 semanas.

O tratamento com teduglutido induziu a expansão do epitélio de absorção através de um aumento significativo da altura das vilosidades no intestino delgado.

Sessenta e cinco (65) doentes participaram num estudo de seguimento de SIC durante um período adicional de 28 semanas de tratamento. Os doentes tratados com teduglutido mantiveram a sua dose anterior ao longo da fase de extensão, enquanto que os doentes a receber placebo foram aleatorizados para o tratamento ativo, para receber 0,05 ou 0,10 mg/kg/dia.

Dos doentes que obtiveram uma redução de, pelo menos, 20% da nutrição parentérica nas semanas 20 e 24 no estudo inicial, 75% mantiveram esta resposta com teduglutido após um período de até 1 ano de tratamento contínuo.

A redução média do volume de nutrição parentérica semanal foi de 4,9 l/semana (redução de 52% em relação ao início do tratamento) após um ano de tratamento contínuo com teduglutido.

Dois (2) doentes a receber a dose recomendada de teduglutido foram desmamados da nutrição parentérica na semana 24. Um outro doente no estudo de seguimento foi desmamado da nutrição parentérica.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Revestive em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da SIC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O teduglutido foi rapidamente absorvido dos locais de injeção subcutânea atingindo níveis plasmáticos máximos aproximadamente 3-5 horas após a administração da dose com todos os níveis de doses. A biodisponibilidade absoluta de teduglutido administrado por via subcutânea é elevada (88%). Não foi observada qualquer acumulação de teduglutido após a administração subcutânea repetida.

Distribuição

Após a administração subcutânea, o teduglutido apresenta um volume aparente de distribuição de 26 litros em doentes com SIC.

Biotransformação

O metabolismo de teduglutido não é totalmente conhecido. Visto que o teduglutido é um peptídeo, é provável que siga o mecanismo principal do metabolismo peptídeo.

Eliminação

O teduglutido tem uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 2 horas. Após a administração intravenosa, a depuração plasmática do teduglutido foi de, aproximadamente, 127 ml/h/kg, a qual equivale à taxa de filtração glomerular (TFG). A eliminação renal foi confirmada num estudo que investigou a farmacocinética em indivíduos com compromisso renal. Não foi observada qualquer acumulação de teduglutido após administrações subcutâneas repetidas.

Linearidade da dose

A taxa e a extensão de absorção do teduglutido são proporcionais à dose em doses subcutâneas únicas e repetidas de até 20 mg.

Farmacocinética em subpopulações

População pediátrica

Após a administração subcutânea, conduzindo as respostas de eficácia, demonstrou-se uma C_{\max} do teduglutido semelhante em todos os grupos etários (4 meses de idade gestacional corrigida a 17 anos) através de um modelo de farmacocinética populacional com base nas amostras PK recolhidas na população no seguimento de uma dose diária de 0,05 mg/kg de SC. Contudo, observou-se uma menor exposição (AUC) e uma semivida mais curta em doentes pediátricos com 4 meses a 17 anos de idade em comparação com os adultos. O perfil farmacocinético do teduglutido nesta população pediátrica, conforme avaliada pela depuração e pelo volume de distribuição, foi diferente daquilo que se observou em adultos após correção dos pesos corporais. Especificamente, a depuração diminui com o aumento da idade de 4 meses até à idade adulta. Não existem dados disponíveis em doentes pediátricos com compromisso renal moderado a grave e com doença renal em fase terminal (DRT).

Género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre géneros em estudos clínicos.

Idosos

Num estudo de fase 1, não foi possível detetar qualquer diferença na farmacocinética do teduglutido entre indivíduos saudáveis com idade inferior a 65 anos *versus* indivíduos com idade superior a 65 anos. A experiência em indivíduos com idade superior ou igual a 75 anos é limitada.

Compromisso hepático

Num estudo de fase 1, foi investigado o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do teduglutido após a administração subcutânea de 20 mg de teduglutido. A exposição máxima e a extensão global de exposição ao teduglutido após a administração de doses subcutâneas únicas de 20 mg foram inferiores (10-15%) em indivíduos com compromisso hepático moderado relativamente aos respetivos grupos de controlo de indivíduos saudáveis.

Compromisso renal

Num estudo de fase 1, foi investigado o efeito do compromisso renal na farmacocinética de teduglutido após a administração subcutânea de 10 mg de teduglutido. Na presença de compromisso renal progressivo até e incluindo a doença renal em fase terminal, os parâmetros farmacocinéticos principais do teduglutido aumentaram até a um fator de 2,6 (AUC_{inf}) e 2,1 (C_{máx}) em comparação com indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada hiperplasia na vesícula biliar, nos canais biliares hepáticos e nos ductos pancreáticos em estudos toxicológicos subcrónicos e crónicos. Estas observações foram potencialmente associadas à farmacologia prevista de teduglutido e foram reversíveis, em graus variáveis, num período de recuperação de 8-13 semanas após a administração crónica.

Reações no local de injeção

Em estudos pré-clínicos, as inflamações granulomatosas graves foram associadas aos locais de injeção.

Carcinogenicidade/mutagenicidade

O teduglutido apresentou um resultado negativo quando testado no conjunto padronizado de testes de genotoxicidade.

Num estudo de carcinogenicidade em ratos, as neoplasias benignas associadas ao tratamento incluíram tumores do epitélio do canal biliar em homens expostos a concentrações plasmáticas de teduglutido, aproximadamente, 32 e 155 vezes superiores às concentrações obtidas em doentes aos quais foi administrada a dose diária recomendada (incidência de 1 em 44 e de 4 em 48, respetivamente). Foram observados adenomas da mucosa do jejunum em 50 homens e 5 em 50 homens expostos a concentrações plasmáticas de teduglutido de, aproximadamente, 10 e 155 vezes superiores às concentrações obtidas com os doentes aos quais foi administrada a dose diária recomendada. Adicionalmente, foi observado um adenocarcinoma do jejunum num rato macho, ao qual foi administrada a dose mais baixa testada (margem de exposição plasmática animal:ser humano de aproximadamente 10 vezes).

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento que avaliaram o teduglutido em ratos e coelhos com doses de 0, 2, 10 e 50 mg/kg/dia administradas por via subcutânea. O teduglutido não foi associado a efeitos na função reprodutiva, *in utero* ou com os parâmetros de desenvolvimento determinados em estudos para investigar a fertilidade, o desenvolvimento embriofetal e o desenvolvimento pré e pós-natal. Os dados farmacocinéticos demonstraram que a exposição de fetos de coelhos e crias de ratos em período de amamentação ao teduglutido foi muito baixa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

L-histidina
Manitol
Fosfato de sódio mono-hidratado
Fosfato dissódico hepta-hidratado
Hidróxido de sódio (ajuste de pH)
Ácido clorídrico (ajuste de pH)

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos

4 anos.

Medicamento reconstituído

A estabilidade físico-química foi demonstrada para um período de 3 horas a 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição evite o risco de contaminação microbiológica, a solução deve ser utilizada imediatamente.

Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente não seriam superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a menos que a reconstituição tenha decorrido em condições assépticas, controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25 °C.

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó

Frasco para injetáveis (vidro) de 3 ml com rolha de borracha (bromobutilo) contendo 5 mg de teduglutido.

Solvente

Seringa pré-cheia (vidro) com êmbolos (bromobutilo) contendo 0,5 ml de solvente.

Embalagens de 1 frasco para injetáveis de pó com 1 seringa pré-cheia ou 28 frascos para injetáveis de pó com 28 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A determinação do número de frascos para injetáveis necessários para administração de uma dose é baseada no peso de cada doente e na dose recomendada de 0,05 mg/kg/dia. O médico deve determinar o peso do doente em cada consulta, determinar a dose diária a ser administrada até à próxima consulta e informar adequadamente o doente.

Na secção 4.2 são fornecidas tabelas com os volumes de injeção com base na dose recomendada por peso corporal, tanto para doentes adultos como pediátricos.

A seringa pré-cheia tem de ser preparada com uma agulha de reconstituição.

Em seguida, o pó do frasco para injetáveis tem de ser dissolvido através da adição de todo o solvente da seringa pré-cheia.

O frasco para injetáveis não deverá ser agitado, mas pode ser rolado entre as palmas das mãos e cuidadosamente invertido uma vez. Assim que se verificar a formação de uma solução incolor e translúcida no frasco para injetáveis, a solução deve ser aspirada para uma seringa de injeção de 1 ml (ou uma seringa de injeção de 0,5 ml ou inferior de uso pediátrico) com uma escala em intervalos de 0,02 ml ou inferior (não incluída na embalagem).

Se forem necessários dois frascos para injetáveis, o procedimento deve ser repetido para o segundo frasco para injetáveis e a solução adicional deve ser aspirada para a seringa de injeção que contém a solução do primeiro frasco para injetáveis. Qualquer volume que exceda a dose prescrita em ml é removido e eliminado.

A solução tem de ser administrada por via subcutânea numa área limpa do abdómen ou, se tal não for possível, na região da coxa (ver secção 4.2 Modo de administração), utilizando uma agulha fina de injeção subcutânea.

O folheto informativo fornece instruções detalhadas sobre a preparação e a administração de Revestive.

A solução não deve ser utilizada no caso de apresentar turvação ou partículas.

O medicamento destina-se apenas a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Todas as agulhas e seringas devem ser eliminadas num recipiente de eliminação de materiais cortantes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de agosto de 2012
Data da última renovação: 23 de junho de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício/risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Registo internacional da síndrome do intestino curto	
Estudo não intervencional para recolha de dados adicionais de segurança, de modo a melhor elucidar o risco potencial e identificado, tal como definido no PGR, com base num protocolo aprovado pelo CHMP.	
A cada dois anos devem ser apresentados os dados intercalares do estudo não intervencional.	Serão apresentados quatro relatórios intercalares nos primeiros seis meses a contar de cada data de encerramento dos dados (i.e., 4.º trim. de 2016, 4.º trim. de 2018, 4.º trim. de 2020 e 4.º trim. de 2022).
Relatório final do estudo	2.º trim. de 2033

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Reveste 1,25 mg, pó e solvente para solução injetável
teduglutido
Para crianças e adolescentes

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um frasco para injetáveis com pó contém 1,25 mg de teduglutido.
Após reconstituição, cada frasco contém 1,25 mg de teduglutido em 0,5 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 2,5 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: L-histidina, manitol, fosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado.
Solvente: Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável
28 frascos para injetáveis de pó contendo 1,25 mg de teduglutido
28 seringas pré-cheias contendo 0,5 ml de solvente

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/787/003 28 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Revestive 1,25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Reveste 5 mg, pó e solvente para solução injetável
teduglutido

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um frasco para injetáveis com pó contém 5 mg de teduglutido.
Após reconstituição, cada frasco contém 5 mg de teduglutido em 0,5 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 10 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: L-histidina, manitol, fosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado, hidróxido de sódio (ajuste de pH), ácido clorídrico (ajuste de pH).

Solvente: Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável.

1 frasco para injetáveis de pó contendo 5 mg de teduglutido

1 seringa pré-cheia contendo 0,5 ml de solvente

28 frascos para injetáveis de pó contendo 5 mg de teduglutido

28 seringas pré-cheias contendo 0,5 ml de solvente

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.

Não congelar.

Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/787/002 1 frasco para injetáveis
EU/1/12/787/001 28 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revestive 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Revestive 1,25 mg, pó para solução injetável

teduglutido

Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,25 mg

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Revestive 5 mg, pó para solução injetável

~~teduglutido~~

Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 mg

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA COM SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Revestive

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

Para reconstituição

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Revestive 1,25 mg, pó e solvente para solução injetável teduglutido Para crianças e adolescentes

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico da sua criança, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico da sua criança, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Revestive e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Revestive
3. Como utilizar Revestive
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Revestive
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Revestive e para que é utilizado

Revestive contém a substância ativa teduglutido. Melhora a absorção dos nutrientes e líquidos a partir da porção do trato gastrointestinal (intestino) remanescente da sua criança.

Revestive é utilizado para tratar crianças e adolescentes (4 meses de idade ou mais) com Síndrome do Intestino Curto. A Síndrome do Intestino Curto é uma disfunção que resulta da incapacidade de absorver os nutrientes e os líquidos provenientes da alimentação através do intestino. É frequentemente causada pela remoção cirúrgica de todo ou de parte do intestino delgado.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Revestive

Não utilize Revestive

- se a sua criança tem alergia ao teduglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a vestígios de tetraciclina.
- se a sua criança tem ou houver uma suspeita de que possa ter cancro.
- se a sua criança já teve cancro no trato gastrointestinal, incluindo o fígado, a vesícula biliar ou os canais da vesícula biliar e o pâncreas, nos últimos cinco anos.

Advertências e precauções

Fale com o médico da sua criança antes de utilizar Revestive:

- se a sua criança tiver uma função do fígado gravemente reduzida. O médico irá ter esta informação em consideração quando lhe receitar este medicamento.
- se a sua criança sofrer de determinadas doenças cardiovasculares (que afetam o coração e/ou os vasos sanguíneos), tais como tensão arterial elevada (hipertensão), ou se tiver um coração fraco (insuficiência cardíaca). Os sinais e sintomas incluem um aumento súbito de peso, inchaço do rosto, inchaço dos tornozelos e/ou falta de ar.
- se a sua criança tiver outras doenças graves que não estão bem controladas. O médico irá ter esta informação em consideração quando lhe receitar este medicamento.
- se a sua criança tiver uma função renal reduzida. O médico poderá ter de lhe reduzir a dose deste medicamento.

O médico poderá ajustar a quantidade de fluidos ou nutrição intravenosas que a sua criança recebe ao iniciar e enquanto estiver a ser tratada com Revestive.

Consultas médicas antes e durante o tratamento com Revestive

Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, a sua criança efetuará uma análise para ver se existe sangue nas fezes. A sua criança fará ainda uma colonoscopia (um procedimento para observar o interior do seu cólon e reto para verificar se existem pólipos (pequenos crescimentos anormais) e proceder à sua remoção se existir sangue inexplicado nas fezes. No caso de se encontrarem pólipos antes do tratamento com Revestive, o médico decidirá se a sua criança deverá utilizar este medicamento. Revestive não deve ser utilizado no caso de se detetar um cancro durante a colonoscopia. O médico irá efetuar colonoscopias adicionais se a sua criança continuar o tratamento com Revestive. O médico continuará a monitorizar os líquidos corporais e eletrólitos da sua criança, pois um desequilíbrio poderá provocar sobrecarga de líquidos ou desidratação.

O médico terá um cuidado especial e monitorizará a função do intestino delgado da sua criança e monitorizá-la-á para ver se existem sinais e sintomas indicativos de problemas na vesícula, nos canais biliares e no pâncreas.

Crianças e adolescentes

Crianças com menos de 4 meses de idade

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 4 meses de idade. Isto porque existe experiência limitada com Revestive neste grupo etário.

Outros medicamentos e Revestive

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a sua criança estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Revestive pode influenciar a forma como os outros medicamentos são absorvidos pelo intestino, afetando, portanto, o efeito dos outros medicamentos. O médico poderá ter de alterar a dose dos outros medicamentos da sua criança.

Gravidez e amamentação

Se a sua criança está grávida ou a amamentar, não se recomenda a utilização de Revestive.

Se a sua criança está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos, andar de bicicleta e utilização de máquinas

Este medicamento pode provocar tonturas na sua criança. No caso de isto acontecer com a sua criança, esta não deverá conduzir veículos, andar de bicicleta ou utilizar máquinas até se sentir melhor.

Informações importantes sobre alguns excipientes de Revestive

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, o que significa que é praticamente “isento de sódio”.

É necessário ter precaução se a sua criança tiver hipersensibilidade à tetraciclina (ver secção “**Não utilize Revestive**”).

3. Como utilizar Revestive

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo médico. Fale com o médico da sua criança, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Dose

A dose diária recomendada para a sua criança é de 0,05 mg por kg de peso corporal. A dose será administrada em mililitros (ml) de solução.

O médico irá determinar a dose certa para a sua criança, dependendo do seu peso corporal. O médico dir-lhe-á qual a dose que deve injetar. Caso tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Como utilizar Revestive

Revestive é administrado sob a pele (por via subcutânea) uma vez por dia. A administração pode ser autoadministrada ou administrada por outra pessoa, como o médico da sua criança ou um seu assistente ou o seu enfermeiro domiciliário. Se você ou o prestador de cuidados administrar o medicamento, o médico ou enfermeiro deverá fornecer-lhe a si ou ao prestador de cuidados as instruções adequadas. No final deste folheto informativo encontrará instruções detalhadas sobre a administração.

Recomenda-se vivamente que sempre que a sua criança receber uma dose de Revestive, se registe o nome e o número do lote do medicamento, de modo a manter um registo dos lotes utilizados.

Se utilizar mais Revestive do que deveria

Se injetar mais Revestive do que o indicado pelo médico da sua criança, consulte o médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Revestive

Caso se tenha esquecido de injetar este medicamento (ou não tiver a possibilidade de o injetar à hora habitual), deverá injetá-lo assim que possível nesse mesmo dia. Nunca administre mais do que uma injeção no mesmo dia. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de injetar.

Se parar de utilizar Revestive

Continue a utilizar este medicamento enquanto o médico da sua criança lho receitar. Não pare de utilizar este medicamento sem antes consultar o médico, dado que uma interrupção súbita poderá provocar alterações no equilíbrio dos líquidos da sua criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da sua criança.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Procure cuidados médicos imediatos se ocorrer qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Insuficiência cardíaca congestiva. Contacte o seu médico se a sua criança sentir cansaço, falta de ar ou inchaço dos tornozelos ou pernas ou inchaço do rosto.
- Inflamação do pâncreas (pancreatite). Contacte o seu médico ou unidade de emergência se a sua criança sentir uma dor de estômago forte e febre.
- Obstrução intestinal (bloqueio do intestino). Contacte o seu médico ou unidade de emergência se a sua criança sentir uma dor de estômago forte, vômitos e prisão de ventre.
- Fluxo reduzido de bélis da vesícula biliar e/ou inflamação da vesícula biliar. Contacte o seu médico ou unidade de emergência se a sua criança tiver amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, comichão, urina escura, fezes claras ou sentir dor no lado superior direito ou na região central da zona do estômago.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Desmaios. Se o ritmo cardíaco e a respiração estiverem normais e se a sua criança despertar rapidamente, fale com o médico. Caso contrário, procure ajuda logo que possível.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Infecção do trato respiratório (qualquer infecção dos seios nasais, garganta, vias respiratórias ou pulmões)
- Dores de cabeça
- Dor de estômago, inchaço do estômago, sensação de enjoo (náuseas), inchaço do estoma (um orifício artificial para a remoção dos resíduos), vômitos
- Vermelhidão, dor ou inchaço no local de injeção

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Gripe (influenza) ou sintomas tipo gripe
- Redução do apetite
- Inchaço das mãos e/ou pés
- Problemas em dormir, ansiedade
- Tosse, falta de ar
- Pólipos (pequenos crescimentos anormais) no intestino grosso da sua criança
- Gases (flatulência)
- Estreitamento ou bloqueio do ducto pancreático da sua criança, o que pode causar inflamação do pâncreas
- Inflamação da vesícula biliar

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Pólipos (pequenos crescimentos anormais) no intestino delgado da sua criança

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Reação alérgica (hipersensibilidade)
- Retenção de líquidos
- Pólipos (pequenos crescimentos anormais) no estômago da sua criança

Utilização em crianças e adolescentes

Em geral, os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados em adultos.

Existe experiência limitada em crianças com menos de 4 meses de idade.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico da sua criança ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Revestive

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no frasco para injetáveis e na seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Após reconstituição, de um ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. Contudo, foi demonstrada estabilidade física e química durante 24 horas a 25 °C.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução está turva ou contém partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Deite fora todas as agulhas e seringas num recipiente de eliminação de materiais cortantes.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Revestive

- A substância ativa é o teduglutido. Um frasco para injetáveis com pó contém 1,25 mg de teduglutido. Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 1,25 mg de teduglutido em 0,5 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 2,5 mg/ml.
- Os outros componentes são L-histidina, manitol, fosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado.
- O solvente contém água para injetáveis.

Qual o aspeto de Revestive e conteúdo da embalagem

Revestive é um pó e solvente para solução injetável (1,25 mg de teduglutido num frasco para injetáveis, 0,5 ml de solvente numa seringa pré-cheia).

O pó é branco e o solvente é translúcido e incolor.

Revestive é comercializado em embalagens de 28 frascos para injetáveis de pó com 28 seringas pré-cheias.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
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

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

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ 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

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

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

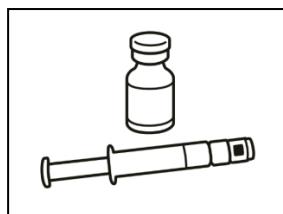
Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Instruções de preparação e administração de Revestive

Informação importante:

- Leia o folheto informativo antes de utilizar Revestive.
- Revestive destina-se a ser injetado sob a pele (injeção subcutânea).
- Não injete Revestive numa veia (por via intravenosa) ou no músculo (por via intramuscular).
- Mantenha Revestive fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize Revestive após a data de validade, que se encontra indicada na embalagem exterior, no frasco para injetáveis e na seringa pré-cheia. A data de validade refere-se ao último dia desse mês.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
- Não congele.
- Após a reconstituição, de um ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. No entanto, foi demonstrada a estabilidade química e física durante 24 horas à temperatura de 25 °C.
- Não utilize Revestive se notar que a solução está turva ou que contém matéria em partículas.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.
- Elimine todas as agulhas e seringas num recipiente para eliminação de material médico cortante.



Materiais fornecidos na embalagem:

- 28 frascos para injetáveis com 1,25 mg de teduglutido sob a forma de pó
- 28 seringas pré-cheias com solvente

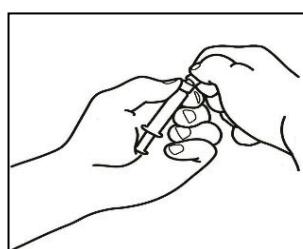
Materiais necessários mas não incluídos na embalagem:

- Agulhas de reconstituição (tamanho 22 G, comprimento 0,7 x 40 mm)
- Seringas de injeção de 0,5 ou 1 ml (com uma escala em intervalos de 0,02 ml ou inferior). *Nas crianças pode utilizar-se uma seringa de injeção de 0,5 ml (ou inferior)*
- Agulhas de injeção finas para a injeção subcutânea (por exemplo, tamanho 26 G, comprimento 0,45 x 16 mm ou agulhas mais pequenas para crianças, conforme for apropriado)
- Toalhetes com álcool
- Compressas com álcool
- Um recipiente resistente a perfurações para a eliminação segura das seringas e agulhas usadas

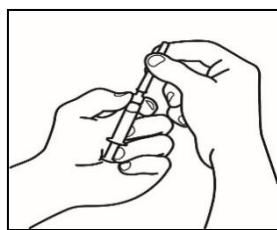
NOTA: Antes de começar, certifique-se de que a superfície de trabalho está limpa e de que lavou as mãos antes de continuar.

1. Prepare a seringa pré-cheia

Uma vez preparados todos os materiais, é necessário preparar a seringa pré-cheia. O procedimento seguinte mostra a forma como deve fazê-lo.



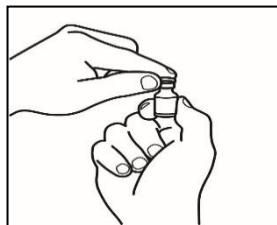
- 1.1 Segure na seringa pré-cheia com solvente e destaque a parte superior da tampa de plástico branca para que fique pronta para o encaixe da agulha de reconstituição.



- 1.2 Encaixe a agulha de reconstituição (22 G, 0,7 x 40 mm) na seringa pré-cheia previamente preparada, enroscando-a no sentido dos ponteiros do relógio.

2. Dissolva o pó

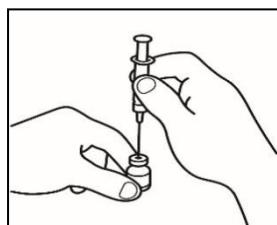
Nesta altura já é possível dissolver o pó com o solvente.



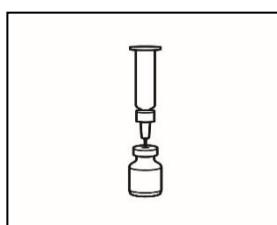
- 2.1 Remova a tampa azul de destacar do frasco para injetáveis com pó, limpe a parte superior com um toalhete com álcool e deixe secar. Não toque na parte superior do frasco para injetáveis.



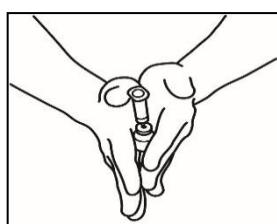
- 2.2 Retire a tampa da agulha de reconstituição da seringa pré-cheia preparada com solvente sem tocar na ponta da agulha.



- 2.3 Segurando no frasco para injetáveis com pó, insira a agulha de reconstituição encaixada na seringa pré-cheia preparada no centro da rolha de borracha e pressione cuidadosamente o êmbolo até ao fim para transferir todo o solvente para dentro do frasco para injetáveis.

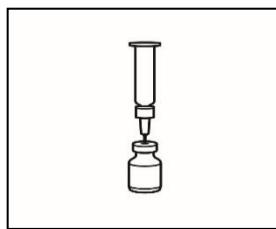


- 2.4 Mantenha a agulha de reconstituição e a seringa vazia no frasco para injetáveis. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante aproximadamente 30 segundos.



- 2.5 Role cuidadosamente o frasco para injetáveis entre as palmas das suas mãos durante cerca de 15 segundos. Em seguida, inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis uma vez, com a agulha de reconstituição e a seringa vazia ainda presas ao frasco para injetáveis.

NOTA: Não agite o frasco para injetáveis. A agitação do frasco para injetáveis pode produzir espuma, o que dificulta a extração da solução do frasco para injetáveis.



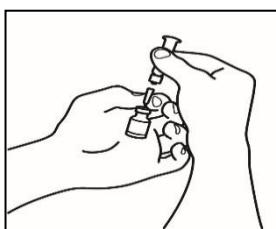
- 2.6 Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante cerca de dois minutos.

- 2.7 Verifique se o frasco para injetáveis apresenta pó não dissolvido. Se ainda restar algum pó por dissolver, repita as etapas 2.5 e 2.6. Não agite o frasco para injetáveis. Se ainda restar algum pó por dissolver, elimine o frasco para injetáveis e inicie uma nova preparação desde o início com um novo frasco para injetáveis.

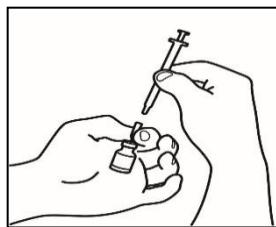
NOTA: A solução final deve ser translúcida. Se a solução estiver turva ou se apresentar partículas, não a injete.

NOTA: Assim que estiver preparada, a solução deve ser utilizada de imediato. A solução deve ser mantida a uma temperatura inferior a 25 °C e o tempo máximo de conservação é de vinte e quatro horas.

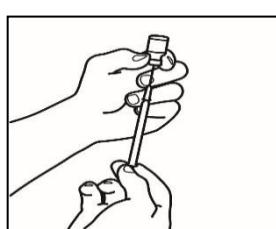
3. Prepare a seringa de injeção



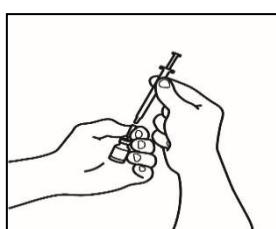
- 3.1 Separe a seringa de reconstituição da agulha de reconstituição que ainda se encontra no frasco para injetáveis e elimine a seringa de reconstituição.



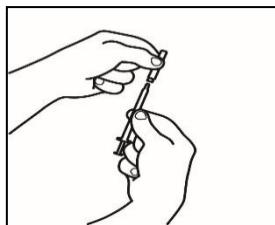
- 3.2 Segure na seringa de injeção e encaixe-a na agulha de reconstituição que ainda se encontra no frasco para injetáveis.



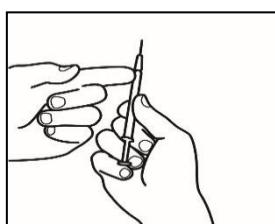
- 3.3 Inverta o frasco para injetáveis, faça deslizar a ponta da agulha de reconstituição junto da rolha e deixe que o medicamento encha a seringa, puxando o ômbolo cuidadosamente para trás.



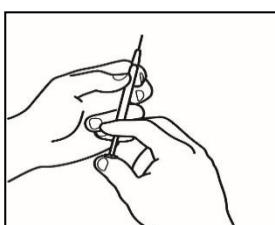
- 3.4 Retire a seringa de injeção da agulha de reconstituição, mantendo a agulha no frasco para injetáveis. Elimine o frasco para injetáveis e agulha de reconstituição em conjunto no recipiente para eliminação de material médico cortante.



- 3.5 Segure na agulha de injeção, mas não retire a tampa de plástico da agulha. Encaixe a agulha na seringa de injeção contendo o medicamento.

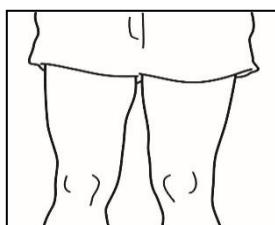
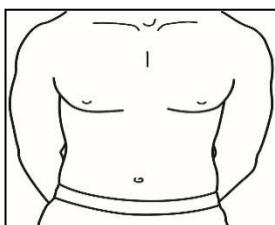


- 3.6 Verifique se existem bolhas de ar. Se existirem bolhas de ar, bata levemente na seringa até que as mesmas cheguem ao topo. Em seguida, empurre cuidadosamente o êmbolo para expulsar o ar.



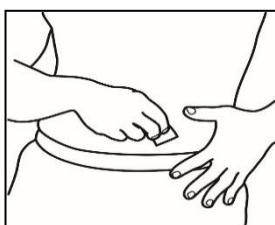
- 3.7 A dose em ml da sua criança foi calculada pelo seu médico. Remova o volume em excesso da seringa, com a tampa da agulha colocada, até chegar à sua dose.

4. Injete a solução

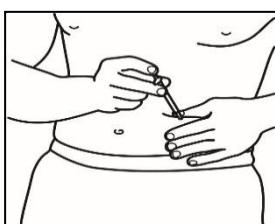


- 4.1 Encontre uma área que seja fácil para administrar a injeção, como a barriga da sua criança ou, em caso de dor ou endurecimento do tecido da barriga, na região da coxa da sua criança (ver o diagrama).

NOTA: Não utilize a mesma área todos os dias para cada injeção – alterne os locais (utilize a parte superior, inferior, esquerda e direita da barriga da sua criança) para evitar desconforto. Evite as áreas que estão inflamadas, inchadas, com cicatrizes, sinais ou marcas de nascença ou com uma outra lesão.



- 4.2 Desinfete a área da pele da sua criança onde irá dar a injeção com uma compressa com álcool, fazendo movimentos circulares para o exterior. Deixe a área secar ao ar.



- 4.3 Remova a tampa de plástico da agulha da seringa de injeção preparada. Segure cuidadosamente na pele limpa no local de injeção com uma mão. Com a outra mão, segure na seringa como se de um lápis se tratasse. Incline o pulso para trás e insira rapidamente a agulha fazendo um ângulo de 45°.

- 4.4 Puxe ligeiramente o êmbolo. Caso veja sangue na seringa, retire a agulha e substitua a agulha na seringa de injeção por uma limpa do mesmo tamanho. Pode utilizar o medicamento que já se encontra na seringa. Experimente injetar noutro local na área limpa de pele.
- 4.5 Injete o medicamento lentamente, empurrando firmemente o êmbolo até todo o medicamento ser injetado e a seringa ficar vazia.
- 4.6 Puxe a agulha da pele a direito e elimine a agulha e a seringa em conjunto no recipiente para eliminação de material médico cortante. Poderá ocorrer uma pequena hemorragia. Se necessário, pressione levemente o local de injeção com uma compressa com álcool ou uma gaze de 2 x 2 até a hemorragia ter parado.
- 4.7 Deite fora todas as agulhas e seringas num recipiente de eliminação de materiais cortantes ou num recipiente com paredes rígidas (por exemplo, uma garrafa de detergente com uma tampa). Este recipiente deve ser resistente a perfurações (no topo e nos lados). Se necessitar de um recipiente de eliminação de materiais cortantes, fale com o médico da sua criança.

Folheto informativo: Informação para o doente

Revestive 5 mg, pó e solvente para solução injetável teduglutido

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Revestive e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Revestive
3. Como utilizar Revestive
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Revestive
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Revestive e para que é utilizado

Revestive contém a substância ativa teduglutido. Melhora a absorção dos nutrientes e líquidos a partir da porção do seu trato gastrointestinal (intestino) remanescente.

Revestive é utilizado para tratar adultos, crianças e adolescentes (4 meses de idade ou mais) com Síndrome do Intestino Curto. A Síndrome do Intestino Curto é uma disfunção que resulta da incapacidade de absorver os nutrientes e os líquidos provenientes da alimentação através do intestino. É frequentemente causada pela remoção cirúrgica de todo ou de parte do intestino delgado.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Revestive

Não utilize Revestive

- se tem alergia ao teduglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a vestígios de tetraciclina.
- se tem ou houver uma suspeita de que possa ter cancro.
- se já teve cancro no trato gastrointestinal, incluindo o fígado, a vesícula biliar ou os canais da vesícula biliar e o pâncreas, nos últimos cinco anos.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Revestive:

- se tiver uma função do fígado gravemente reduzida. O seu médico irá ter esta informação em consideração quando lhe receitar este medicamento.
- se sofrer de determinadas doenças cardiovasculares (que afetam o coração e/ou os vasos sanguíneos), tais como tensão arterial elevada (hipertensão), ou se tiver um coração fraco

(insuficiência cardíaca). Os sinais e sintomas incluem um aumento súbito de peso, inchaço do rosto, inchaço dos tornozelos e/ou falta de ar.

- se tiver outras doenças graves que não estão bem controladas. O seu médico irá ter esta informação em consideração quando lhe receitar este medicamento.
- se tiver uma função renal reduzida. O seu médico poderá ter de lhe reduzir a dose deste medicamento.

O seu médico poderá ajustar a quantidade de fluidos ou nutrição intravenosos que recebe ao iniciar e enquanto estiver a ser tratado com Revestive.

Consultas médicas antes e durante o tratamento com Revestive

Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, o seu médico precisará de realizar uma colonoscopia (um procedimento para observar o interior do cólon e reto) a fim de verificar a presença de pólipos (pequenos crescimentos anormais) e removê-los. É recomendado que o seu médico realize estes exames uma vez por ano durante os primeiros 2 anos após iniciar o tratamento e, posteriormente, em intervalos mínimos de cinco anos. Se forem encontrados pólipos antes ou durante o tratamento com Revestive, o seu médico irá decidir se deve ou não continuar a utilizar este medicamento.

Revestive não deve ser utilizado se for detetado um cancro durante a colonoscopia. O médico continuará a monitorizar os líquidos corporais e eletrólitos da sua criança pois um desequilíbrio poderá provocar sobrecarga de líquidos ou desidratação.

O seu médico terá um cuidado especial e irá monitorizar a função do seu intestino delgado bem como sinais e sintomas indicadores de problemas da vesícula biliar, dos canais biliares e do pâncreas.

Crianças e adolescentes

Verificações médicas antes e durante o tratamento com Revestive

Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, efetuará uma análise para ver se existe sangue nas fezes. Efetuará ainda uma colonoscopia (um procedimento para observar o interior do seu cólon e reto para verificar se existem pólipos (pequenos crescimentos anormais) e proceder à sua remoção) se tiver sangue inexplicado nas fezes. No caso de se encontrarem pólipos antes do seu tratamento com Revestive, o seu médico decidirá se deverá utilizar este medicamento. Revestive não deve ser utilizado no caso de se detetar um cancro durante a sua colonoscopia. O seu médico irá efetuar colonoscopias adicionais se continuar o tratamento com Revestive. O médico continuará a monitorizar os líquidos corporais e eletrólitos da sua criança pois um desequilíbrio poderá provocar sobrecarga de líquidos ou desidratação.

Crianças com menos de 4 meses de idade

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 4 meses de idade. Isto porque existe experiência limitada com Revestive neste grupo etário.

Outros medicamentos e Revestive

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Revestive pode influenciar a forma como os outros medicamentos são absorvidos pelo intestino, afetando, portanto, o efeito dos outros medicamentos. O seu médico poderá ter de alterar a dose dos outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, não se recomenda a utilização de Revestive.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode provocar tonturas. Nesse caso, não conduza veículos nem utilize máquinas até se sentir melhor.

Informações importantes sobre alguns excipientes de Revestive

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, o que significa que é praticamente “isento de sódio”.

É necessário ter precaução se tiver hipersensibilidade à tetraciclina (ver secção “**Não utilize Revestive**”).

3. Como utilizar Revestive

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Dose

A dose diária recomendada é de 0,05 mg por kg de peso corporal. A dose será administrada em mililitros (ml) de solução.

O seu médico irá determinar a dose certa para si, dependendo do seu peso corporal. O seu médico dir-lhe-á qual a dose que deve injetar. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Utilização em crianças e adolescentes

Revestive pode ser utilizado em crianças e adolescentes (com 4 meses de idade ou mais). Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

Como utilizar Revestive

Revestive é administrado sob a pele (por via subcutânea) uma vez por dia. A administração pode ser autoadministrada ou administrada por outra pessoa, como o seu médico ou um seu assistente ou por um enfermeiro. Se você ou o seu prestador de cuidados administrar o medicamento, o seu médico ou enfermeiro deverá fornecer-lhe a si ou ao seu prestador de cuidados as instruções adequadas. No final deste folheto informativo encontrará instruções detalhadas sobre a administração.

Recomenda-se vivamente que sempre que você ou a sua criança receber uma dose de Revestive, se registe o nome e o número do lote do medicamento, de modo a manter um registo dos lotes utilizados.

Se utilizar mais Revestive do que deveria

Se injetar mais Revestive do que o indicado pelo seu médico, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Revestive

Caso se tenha esquecido de injetar este medicamento (ou não tiver a possibilidade de o injetar à hora habitual), deverá injetá-lo assim que possível nesse mesmo dia. Nunca administre mais do que uma injeção no mesmo dia. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de injetar.

Se parar de utilizar Revestive

Continue a utilizar este medicamento enquanto o seu médico lho receitar. Não pare de utilizar este medicamento sem antes consultar o seu médico, dado que uma interrupção súbita poderá provocar alterações no equilíbrio dos líquidos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Procure cuidados médicos imediatos se ocorrer qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Insuficiência cardíaca congestiva. Contacte o seu médico se sentir cansaço, falta de ar ou inchaço dos tornozelos ou pernas ou inchaço da face.
- Inflamação do pâncreas (pancreatite). Contacte o seu médico ou unidade de emergência se sentir uma dor de estômago forte e febre.
- Obstrução intestinal (bloqueio do intestino). Contacte o seu médico ou unidade de emergência se sentir uma dor de estômago forte, vômitos e prisão de ventre.
- Fluxo reduzido de bálsis da vesícula biliar e/ou inflamação da vesícula biliar. Contacte o seu médico ou unidade de emergência se detetar amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, comichão, urina escura, fezes claras ou sentir dor no lado superior direito ou na região central da zona do estômago.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Desmaios. Se o ritmo cardíaco e a respiração estiverem normais e se despertar rapidamente, fale com o seu médico. Caso contrário, procure ajuda logo que possível.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Infeção do trato respiratório (qualquer infecção dos seios nasais, garganta, vias respiratórias ou pulmões)
- Dores de cabeça
- Dor de estômago, inchaço do estômago, sensação de enjoo (náuseas), inchaço do estoma (um orifício artificial para a remoção dos resíduos), vômitos
- Vermelhidão, dor ou inchaço no local de injeção

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Gripe (influenza) ou sintomas tipo gripe
- Redução do apetite
- Inchaço das mãos e/ou pés
- Problemas em dormir, ansiedade
- Tosse, falta de ar
- Pólipos (pequenos crescimentos anormais) no intestino grosso
- Gases (flatulência)
- Estreitamento ou bloqueio do seu ducto pancreático, o que pode causar inflamação do pâncreas
- Inflamação da vesícula biliar

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Pólipos (pequenos crescimentos anormais) no seu intestino delgado

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Reação alérgica (hipersensibilidade)
- Retenção de líquidos
- Pólipos (pequenos crescimentos anormais) no seu estômago

Utilização em crianças e adolescentes

Em geral, os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados em adultos.

Existe experiência limitada em crianças com menos de 4 meses de idade.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Revestive

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no frasco para injetáveis e na seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 25 °C.

Não congelar.

Após reconstituição, de um ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. Contudo, foi demonstrada estabilidade física e química durante 3 horas a 25 °C.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução está turva ou contém partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Deite fora todas as agulhas e seringas num recipiente de eliminação de materiais cortantes.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Revestive

- A substância ativa é o teduglutido. Um frasco para injetáveis com pó contém 5 mg de teduglutido. Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 5 mg de teduglutido em 0,5 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 10 mg/ml.
- Os outros componentes são L-histidina, manitol, fosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado, hidróxido de sódio (ajuste de pH), ácido clorídrico (ajuste de pH).
- O solvente contém água para injetáveis.

Qual o aspeto de Revestive e conteúdo da embalagem

Revestive é um pó e solvente para solução injetável (5 mg de teduglutido num frasco para injetáveis, 0,5 ml de solvente numa seringa pré-cheia).

Revestive é comercializado em embalagens de 1 frasco para injetáveis de pó com 1 seringa pré-cheia ou 28 frascos para injetáveis de pó com 28 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O pó é branco e o solvente é translúcido e incolor.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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 ΕΛΛΑΣ 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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.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

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

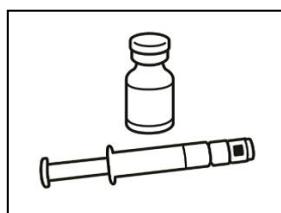
Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Instruções de preparação e administração de Revestive

Informação importante:

- Leia o folheto informativo antes de utilizar Revestive.
- Revestive destina-se a ser injetado sob a pele (injeção subcutânea).
- Não injete Revestive numa veia (por via intravenosa) ou no músculo (por via intramuscular).
- Mantenha Revestive fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize Revestive após a data de validade, que se encontra indicada na embalagem exterior, no frasco para injetáveis e na seringa pré-cheia. A data de validade refere-se ao último dia desse mês.
- Conservar a temperatura inferior a 25 °C.
- Não congele.
- Após a reconstituição, de um ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. No entanto, foi demonstrada a estabilidade química e física durante 3 horas à temperatura de 25 °C.
- Não utilize Revestive se notar que a solução está turva ou que contém matéria em partículas.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.
- Elimine todas as agulhas e seringas num recipiente para eliminação de material médico cortante.



Materiais fornecidos na embalagem:

- 1 ou 28 frascos para injetáveis com 5 mg de teduglutido sob a forma de pó
- 1 ou 28 seringas pré-cheias com solvente

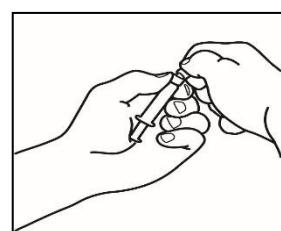
Materiais necessários mas não incluídos na embalagem:

- Agulhas de reconstituição (tamanho 22 G, comprimento 0,7 x 40 mm)
- Seringas de injeção de 0,5 ou 1 ml (com uma escala em intervalos de 0,02 ml ou inferior). *Nas crianças pode utilizar-se uma seringa de injeção de 0,5 ml (ou inferior)*
- Agulhas de injeção finas para a injeção subcutânea (por exemplo, tamanho 26 G, comprimento 0,45 x 16 mm ou agulhas mais pequenas para crianças, conforme for apropriado)
- Toalhetes com álcool
- Compressas com álcool
- Um recipiente resistente a perfurações para a eliminação segura das seringas e agulhas usadas

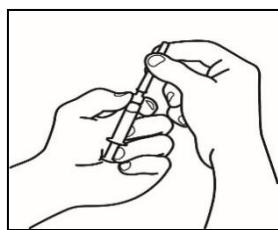
NOTA: Antes de começar, certifique-se de que a superfície de trabalho está limpa e de que lavou as mãos antes de continuar.

1. Prepare a seringa pré-cheia

Uma vez preparados todos os materiais, é necessário preparar a seringa pré-cheia. O procedimento seguinte mostra a forma como deve fazê-lo.



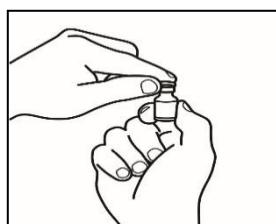
- 1.1 Segure na seringa pré-cheia com solvente e destaque a parte superior da tampa de plástico branca na seringa pré-cheia, para que fique pronta para o encaixe da agulha de reconstituição.



- 1.2 Encaixe a agulha de reconstituição (22 G, 0,7 x 40 mm) na seringa pré-cheia previamente preparada, enroscando-a no sentido dos ponteiros do relógio.

2. Dissolva o pó

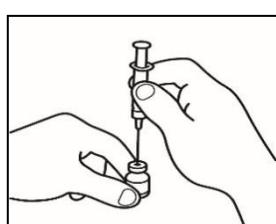
esta altura já é possível dissolver o pó com o solvente.



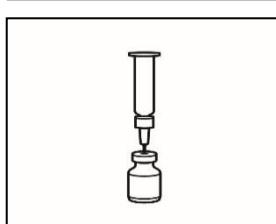
- 2.1 Remova a tampa verde de destacar do frasco para injetáveis com pó, limpe a parte superior com um toalhete com álcool e deixe secar. Não toque na parte superior do frasco para injetáveis.



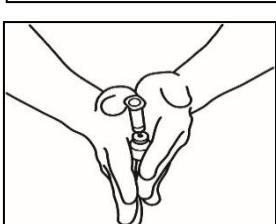
- 2.2 Retire a tampa da agulha de reconstituição da seringa pré-cheia preparada com solvente sem tocar na ponta da agulha.



- 2.3 Segurando no frasco para injetáveis com pó, insira a agulha de reconstituição encaixada na seringa pré-cheia preparada no centro da rolha de borracha e pressione cuidadosamente o êmbolo até ao fim para transferir todo o solvente para dentro do frasco para injetáveis.

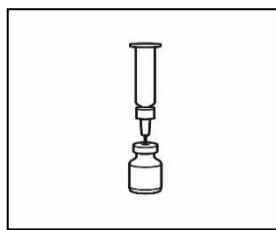


- 2.4 Mantenha a agulha de reconstituição e a seringa vazia no frasco para injetáveis. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante aproximadamente 30 segundos.



- 2.5 Role cuidadosamente o frasco para injetáveis entre as palmas das suas mãos durante cerca de 15 segundos. Em seguida, inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis uma vez, com a agulha de reconstituição e a seringa vazia ainda presas ao frasco para injetáveis.

NOTA: Não agite o frasco para injetáveis. A agitação do frasco para injetáveis pode produzir espuma, o que dificulta a extração da solução do frasco para injetáveis.



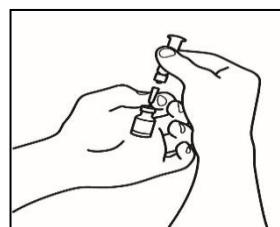
- 2.6 Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante cerca de dois minutos.

- 2.7 Verifique se o frasco para injetáveis apresenta pó não dissolvido. Se ainda restar algum pó por dissolver, repita as etapas 2.5 e 2.6. Não agite o frasco para injetáveis. Se ainda restar algum pó por dissolver, elimine o frasco para injetáveis e inicie uma nova preparação desde o início com um novo frasco para injetáveis.

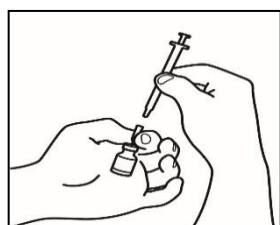
NOTA: A solução final deve ser translúcida. Se a solução estiver turva ou se apresentar partículas, não a injete.

NOTA: Assim que estiver preparada, a solução deve ser utilizada de imediato. A solução deve ser mantida a uma temperatura inferior a 25 °C e o tempo máximo de conservação é de três horas.

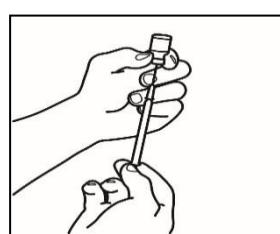
3. Prepare a seringa de injeção



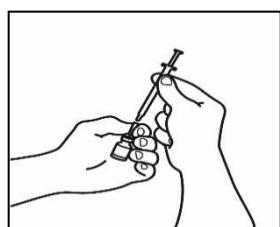
- 3.1 Separe a seringa de reconstituição da agulha de reconstituição que ainda se encontra no frasco para injetáveis e elimine a seringa de reconstituição.



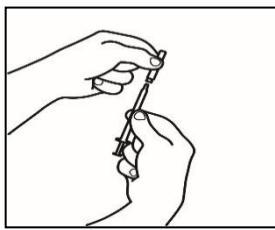
- 3.2 Segure na seringa de injeção e encaixe-a na agulha de reconstituição que ainda se encontra no frasco para injetáveis.



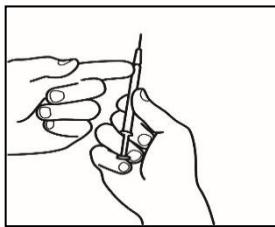
- 3.3 Inverta o frasco para injetáveis, faça deslizar a ponta da agulha de reconstituição junto da rolha e deixe que o medicamento encha a seringa, puxando o ômbolo cuidadosamente para trás.



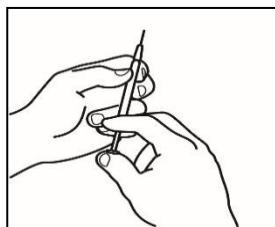
- 3.4 Retire a seringa de injeção da agulha de reconstituição, mantendo a agulha no frasco para injetáveis. Elimine o frasco para injetáveis e agulha de reconstituição em conjunto no recipiente para eliminação de material médico cortante.



- 3.5 Segure na agulha de injeção, mas não retire a tampa de plástico da agulha. Encaixe a agulha na seringa de injeção contendo o medicamento.

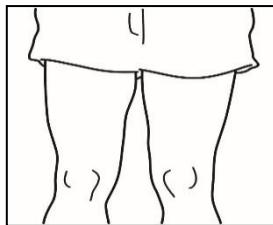
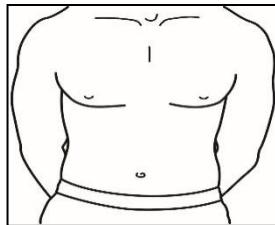


- 3.6 Verifique se existem bolhas de ar. Se existirem bolhas de ar, bata levemente na seringa até que as mesmas cheguem ao topo. Em seguida, empurre cuidadosamente o êmbolo para expulsar o ar.



- 3.7 A sua dose em ml foi calculada pelo seu médico. Remova o volume em excesso da seringa, com a tampa da agulha colocada, até chegar à sua dose.

4. Injezte a solução

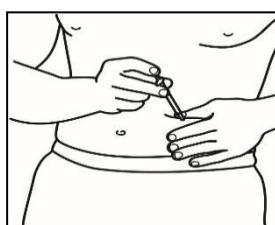


- 4.1 Encontre uma área que seja fácil para administrar a injeção, como a barriga ou, em caso de dor ou endurecimento do tecido da barriga, na região da coxa (ver o diagrama).

NOTA: Não utilize a mesma área todos os dias para cada injeção – alterne os locais (utilize a parte superior, inferior, esquerda e direita da sua barriga) para evitar desconforto. Evite as áreas que estão inflamadas, inchadas, com cicatrizes, sinais ou marcas de nascença ou com uma outra lesão.



- 4.2 Desinfete a área da pele onde irá dar a injeção com uma compressa com álcool, fazendo movimentos circulares para o exterior. Deixe a área secar ao ar.



- 4.3 Remova a tampa de plástico da agulha da seringa de injeção preparada. Segure cuidadosamente na pele limpa no local de injeção com uma mão. Com a outra mão, segure na seringa como se de um lápis se tratasse. Incline o pulso para trás e insira rapidamente a agulha fazendo um ângulo de 45°.

- 4.4 Puxe ligeiramente o êmbolo. Caso veja sangue na seringa, retire a agulha e substitua a agulha na seringa de injeção por uma limpa do mesmo tamanho. Pode utilizar o medicamento que já se encontra na seringa. Experimente injetar noutro local na área limpa de pele.
- 4.5 Injete o medicamento lentamente, empurrando firmemente o êmbolo até todo o medicamento ser injetado e a seringa ficar vazia.
- 4.6 Puxe a agulha da pele a direito e elimine a agulha e a seringa em conjunto no recipiente para eliminação de material médico cortante. Poderá ocorrer uma pequena hemorragia. Se necessário, pressione levemente o local de injeção com uma compressa com álcool ou uma gaze de 2 x 2 até a hemorragia ter parado.
- 4.7 Deite fora todas as agulhas e seringas num recipiente de eliminação de materiais cortantes ou num recipiente com paredes rígidas (por exemplo, uma garrafa de detergente com uma tampa). Este recipiente deve ser resistente a perfurações (no topo e nos lados). Se necessitar de um recipiente de eliminação de materiais cortantes, fale com o seu médico.