



Sicurezza ed efficacia di
teduglutide in pazienti
pediatrici con insufficienza
intestinale associata alla
sindrome dell'intestino corto:
studio clinico di fase III,
a 24 settimane¹

Samuel A. Kocoshis, Russell J. Merritt, Susan Hill,
Susan Protheroe, Beth A. Carter, Simon Horslen,
Simin Hu, Stuart S. Kaufman, David F. Mercer,
Mikko P. Pakarinen, Robert S. Venick,
Paul W. Wales, and Andrew A. Grimm.
Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric
Patients With Intestinal Failure due to Short
Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study
JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44:621-31

Revestive® è indicato per il trattamento di pazienti di 1 anno di età e oltre affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento.²

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Valutare il profilo di **sicurezza** e l'**efficacia** di teduglutide (Revestive®) relativi ai **dosaggi** di **0,025** e **0,05 mg/kg**, in bambini di età compresa tra 1-17 anni, affetti da insufficienza intestinale associata alla sindrome dell'intestino corto (SBS-IF) e dipendenti da un supporto parenterale (PS).¹

ENDPOINT DELLO STUDIO

- / Il numero di pazienti, a 24 settimane, che ottengono una riduzione ≥20% del volume di supporto parenterale (PS), rispetto al basale (*endpoint* primario di efficacia)¹
- / La variazione dal basale dei volumi di PS e di nutrizione enterale (NE) e di fabbisogno calorico, al termine dello studio (24 settimane)¹
- / La variazione nel numero (giorni/settimana) e nella durata (ore/giorno) di infusioni di supporto parenterale (PS), al termine dello studio (24 settimane)¹
- / Il raggiungimento di un'autonomia enterale al termine del trattamento¹
- / Gli *endpoint* sul profilo di sicurezza includono il numero di pazienti con eventi avversi emergenti dal trattamento (*Treatment-Emergent Adverse Events* - TEAEs) e la valutazione dei parametri di accrescimento¹

STUDIO CLINICO DI FASE III SU TEDUGLUTIDE (REVESTIVE®) RISPETTO ALLO STANDARD DI TRATTAMENTO (STANDARD OF CARE - SOC) IN BAMBINI AFFETTI SBS-IF¹

Screening (≥2 settimane)	Randomizzazione	Trattamento (24 settimane)	Follow-up (4 settimane)
I pazienti e/o gli assistenti sanitari scelgono di perseguire la terapia con teduglutide o il SOC	Randomizzazione in doppio-cieco delle dosi di teduglutide	Teduglutide 0,025 mg/kg (n=24)	SOC (n=59) Tutti i pazienti hanno completato il trattamento e il <i>follow-up</i>
I criteri chiave di inclusione dei pazienti:			
/ SBS-IF successiva ad una resezione intestinale estesa		Teduglutide 0,05 mg/kg (n=26)	
/ Paziente che necessita di un supporto parenterale per più del 30% del fabbisogno calorico e/o liquido/elettrolitico			
/ Paziente stabilizzato con PS da almeno 3 mesi		SOC (n=9)	
Visita medica Colloquio telefonico	Visita Settimana		

Tabella 1, adattata da Ref. 1

Non vi erano differenze significative tra i due gruppi, nelle caratteristiche demografiche basali e della malattia.

TEDUGLUTIDE (REVESTIVE®) CONSENTE DI RIDURRE IL VOLUME DI PS E LA QUANTITÀ DI CALORIE INTRODOTTE DA UN PS, IN BAMBINI AFFETTI DA SBS-IF¹ (endpoint primario)

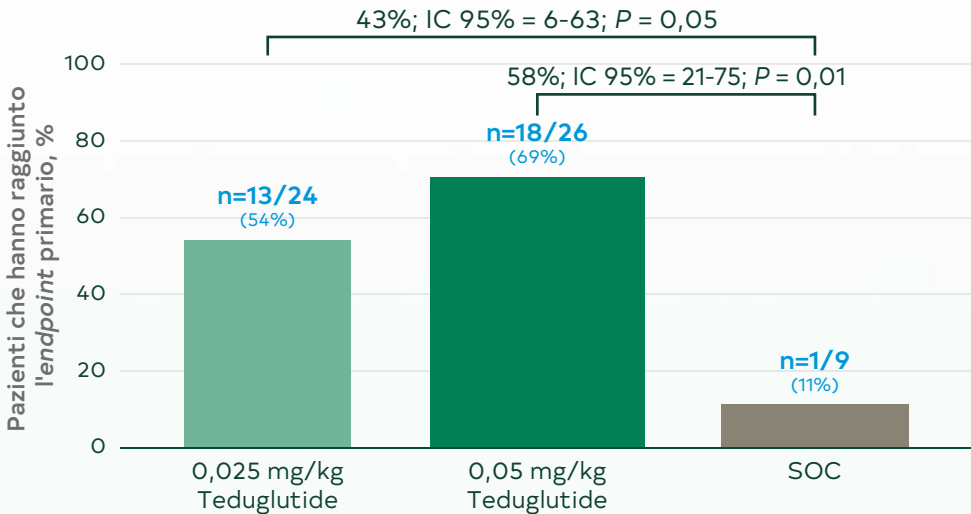


Figura 1 – Pazienti con una riduzione ≥20% nel volume di PS a 24 settimane (%), endpoint primario.

Figura estratta da Kocoshis SA et al.¹

A 24 SETTIMANE, I PAZIENTI TRATTATI CON TEDUGLUTIDE (REVESTIVE®) HANNO OTTENUTO:¹

Una riduzione media del volume di PS è pari a: / 36% (-16,2 ± 10,52 mL/kg/die per il dosaggio 0,025 mg/kg) / 42% (-23,3 ± 17,50 mL/kg/die) per il dosaggio 0,05 mg/kg	I pazienti trattati con teduglutide 0,025 mg/kg e 0,05 mg/kg hanno ottenuto una riduzione media (± SD) del volume di PS, rispettivamente di: / 16,2 ± 10,52 mL/kg/die dal basale di 56,8 ± 25,24 mL/kg/die, per il dosaggio 0,025 mg/kg / 23,3 ± 17,50 mL/kg/die dal basale di 60,1 ± 29,19 mL/kg/die) Nel gruppo di pazienti trattati con lo standard terapeutico si è riscontrata una riduzione del 10% (-6,0 ± 4,55 mL/kg/die) dallo stato basale di 79,6 ± 31,12 mL/kg/die) (endpoint secondario)
La riduzione media delle calorie introdotte dal PS pari a: / 42% (-14,9 ± 8,29 kcal/kg/die, braccio 0,025 mg/kg) / 44% (-1,0 ± 14,28 kcal/kg/die, braccio 0,05 mg/kg)	I trattamenti con teduglutide 0,025 mg/kg e 0,05 mg/kg hanno consentito ai pazienti affetti da SBS-IF di ridurre di: / 14,9 ± 8,29 kcal/kg/die dal basale (di 43,3 ± 21,10 kcal/kg/die) per il dosaggio 0,025 mg/kg / 19,0 ± 14,28 kcal/kg/giorno dal basale di 43,3 ± 16,52 kcal/kg/die, per il dosaggio di 0,05 mg/kg Nel gruppo di pazienti trattati con lo standard terapeutico si è ottenuta una riduzione del 2% ottenuto con il SOC (-0,5 ± 4,95 kcal/kg/die dal basale di 44,6 ± 22,53 kcal/kg/die) (endpoint secondario)

Tabella 2, adattata da Ref. 1

TEDUGLUTIDE (REVESTIVE®) CONTRIBUISCE A RIDURRE LA DURATA DELLE INFUSIONI PER IL PS NEI PAZIENTI AFFETTI DA SBS-IF (ENDPOINT SECONDARIO)¹

I trattamenti con teduglutide 0,025 mg/kg e 0,05 mg/kg, a 24 settimane, hanno determinato una riduzione clinicamente significativa delle infusioni parenterali e un incremento della nutrizione enterale, rispetto al basale.

I pazienti trattati con teduglutide (Revestive®) hanno ottenuto:¹

Una riduzione del tempo medio giornaliero di PS pari a: / 2,5 ore $\pm$ 2,7 ore/giorno (0,025 mg/kg) / 3 ore $\pm$ 3,84 ore/giorno (0,05 mg/kg)	A 24 settimane, rispetto ad una riduzione di 0,2 ore dal basale nei pazienti trattati con lo standard terapeutico, si è riscontrata una riduzione media del numero di ore di PS in pazienti trattati con teduglutide, pari a: / 2,5 $\pm$ 2,73 ore/giorno dal basale di 11,7 $\pm$ 3,03 ore/giorno, per il dosaggio di 0,025 mg/kg / 3 $\pm$ 3,84 ore/giorno dal basale di 11,2 $\pm$ 2,99 ore/giorno, per il dosaggio 0,05 mg/kg
Una riduzione della durata settimanale del PS di circa un giorno per entrambi i dosaggi: / 0,9 $\pm$ 1,78 giorni/settimana (0,025 mg/kg) / 1,3 $\pm$ 2,24 giorni/settimana (0,05 mg/kg)	Nei pazienti trattati con lo standard terapeutico non si è verificata alcuna riduzione del numero di giorni necessari per il PS, mentre nel gruppo trattato con teduglutide la riduzione riscontrata è stata di: / 0,9 $\pm$ 1,78 giorni/settimana dal basale di 6,5 $\pm$ 1,10 giorni/settimana, per il dosaggio 0,025 mg/kg / 1,3 $\pm$ 2,24 giorni/settimana dal basale di 6,6 $\pm$ 0,79 giorni/settimana, per il dosaggio 0,05 mg/kg
Una completa autonomia enterale nel: / 8% (2/24) dei pazienti del braccio 0,025 mg/kg / 12% (3/26) dei pazienti del braccio 0,05 mg/kg	A 24 settimane, nessun paziente trattato con lo standard terapeutico (0/9) ha ottenuto un'autonomia enterale completa, ottenuta invece: / nell'8% (2/24) dei pazienti del braccio 0,025 mg/kg / nel 12% (3/26) dei pazienti del braccio 0,05 mg/kg

Elaborato da testo, Ref. 1.

IL PROFILO DI SICUREZZA DI TEDUGLUTIDE (REVESTIVE®)
SI È DIMOSTRATO COERENTE CON I RISULTATI OTTENUTI
IN STUDI CLINICI PRECEDENTI, CONDOTTI SU ADULTI E BAMBINI
AFFETTI DA SBS-IF¹

Più comuni TEAEs, (n>30, verificatisi in più del 5% dei pazienti) n (%)	Teduglutide 0,025 mg/kg/die (n=24)	Teduglutide 0,05 mg/kg/die (n=26)	SOC (n=9)
Ipertermia	8 (33)	11 (42)	4 (44)
Vomito	10 (42)	8 (31)	5 (56)
Tosse	2 (8)	10 (39)	3 (33)
Infezioni del tratto respiratorio superiore	7 (29)	8 (31)	4 (44)

Tabella 3, riadattamento da Ref. 1

Tutti i pazienti del gruppo trattato con il SOC e il 98% dei pazienti del gruppo trattato con i due dosaggi di teduglutide (Revestive®) hanno riscontrato un numero di TEAE ≥1; in nessun paziente l'insorgenza di eventi avversi ha determinato la sospensione del trattamento.¹

Tutti i pazienti hanno completato lo studio e nessun paziente lo ha sospeso, indicando che il trattamento giornaliero è stato ben tollerato.¹



KEY POINTS

- / L'endpoint primario è stato raggiunto da 13 (54,2%), 18 (69,2%) e 1 (11,1%) pazienti che hanno ricevuto 0,025 mg/kg di teduglutide, 0,05 mg/kg di teduglutide e SOC, rispettivamente ($p < 0,05$ vs SOC)¹
- / Entrambi i gruppi di trattamento con teduglutide (0,025 mg/kg e 0,05 mg/kg) hanno mostrato riduzioni clinicamente significative del volume di PS ($p < 0,05$ vs SOC) e delle infusioni di PS (giorni/settimana e ore/giorno)¹
- / Tutti i pazienti hanno completato lo studio con un'aderenza al trattamento dell'80% e nessun paziente lo ha interrotto, indicando che il trattamento giornaliero con teduglutide è stato ben tollerato¹
- / Il profilo dei TEAE è stato simile tra i due gruppi di trattamento con teduglutide e nessun TEAE ha portato all'interruzione del trattamento o alla morte¹

BL = basale

NE = nutrizione enterale

PS = supporto parenterale

SBS-IF = short bowel syndrome-intestinal failure-insufficienza intestinale associata alla sindrome dell'intestino corto

SOC = standard of care, standard terapeutico

TEAE = treatment-emergent adverse event, eventi avversi emergenti dal trattamento

Bibliografia

1. Kocoshis SA et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44:621-31.
2. Revestive® (teduglutide). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Revestive 1,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 28 flaconcini polvere + 28 siringhe preriempite
Classe di rimborsabilità: H

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione dei centri ospedalieri specialistici individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Specialisti: pediatra e gastroenterologo.

Prezzo al pubblico: € 14.124,45

Revestive 5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 28 flaconcini polvere + 28 siringhe preriempite

Classe di rimborsabilità: H

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione dei centri ospedalieri specialistici individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Specialisti: pediatra e gastroenterologo.

Prezzo al pubblico: € 28.248,97

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



Revestive®
teduglutide



Riassunto delle caratteristiche del prodotto



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

Revestive[®] ▼
teduglutide

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revestive 1,25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
La polvere è bianca e il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della sindrome della SBS. Il trattamento non deve essere iniziato prima di aver ragionevolmente presupposto che il paziente sia stabile dopo un periodo di adattamento intestinale. L'ottimizzazione e la stabilizzazione del supporto nutrizionale e di liquidi per via endovenosa devono essere effettuate prima di iniziare il trattamento. Le valutazioni cliniche eseguite dal medico devono tenere in considerazione gli obiettivi terapeutici individuali e le preferenze dei pazienti. Il trattamento deve essere interrotto se non si ottiene alcun miglioramento generale delle condizioni del paziente. L'efficacia e la sicurezza in tutti i pazienti devono essere attentamente monitorate su base continuativa in accordo con le linee guida del trattamento clinico. Posologia Popolazione pediatrica (≥ 1 anno) Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della SBS pediatrica. La dose raccomandata di Revestive nei bambini e negli adolescenti (da 1 a 17 anni di età) è 0,05 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno. Il volume da iniettare in base al peso corporeo, quando si utilizza il flaconcino con dosaggio di 1,25 mg, è riportato di seguito nella Tabella 1. Per i pazienti pediatrici di peso corporeo >20 kg, deve essere utilizzato il flaconcino con dosaggio di 5 mg. Se viene dimenticata una dose, questa deve essere iniettata prima possibile nell'arco dello stesso giorno. Si raccomanda un periodo di trattamento di 6 mesi prima di valutarne l'effetto. Nei bambini di età inferiore a due anni, il trattamento deve essere valutato dopo 12 settimane. Non ci sono dati disponibili in pazienti pediatrici dopo 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1

Peso corporeo	Dosaggio di 1,25 mg Volume da iniettare
5-6 kg	0,10 mL
7-8 kg	0,14 mL
9-10 kg	0,18 mL
11-12 kg	0,22 mL

Peso corporeo	Dosaggio di 1,25 mg Volume da iniettare
13-14 kg	0,26 mL
15-16 kg	0,30 mL
17-18 kg	0,34 mL
19-20 kg	0,38 mL
>20 kg	Usare il flaconcino con dosaggio di 5 mg

La sicurezza e l'efficacia di Revestive nei bambini al di sotto di 1 anno di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Popolazioni speciali Compromissione renale Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti pediatrici con compromissione renale lieve. Nei pazienti pediatrici con compromissione renale moderata e severa (clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min) e con malattia renale allo stadio terminale, la dose giornaliera deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2). Compromissione epatica Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti pediatrici con compromissione epatica lieve e moderata sulla base di uno studio condotto in soggetti adulti di grado B secondo la classificazione di Child-Pugh. Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Modo di somministrazione La soluzione ricostituita deve essere somministrata una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea, alternando i siti fra 1 dei 4 quadranti addominali. Nel caso in cui l'iniezione nell'addome sia ostacolata da dolore, cicatrici o inspessimento del tessuto, può anche essere utilizzata la coscia. Revestive non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o tracce residue di tetraciclina. Patologia maligna attiva o sospetta. Pazienti con anamnesi di patologie maligne nel tratto gastrointestinale, incluso il sistema epatobiliare ed il pancreas, negli ultimi cinque anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ogni volta che si somministra Revestive a un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale, al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto. Adulti Polipi colo-rettali Al momento di iniziare la terapia con Revestive deve essere eseguita una colonscopia con escissione di eventuali polipi. Si raccomanda di eseguire una colonscopia (o altra metodica di imaging) di controllo una volta all'anno per i primi 2 anni della terapia con Revestive. Sono raccomandate ulteriori colonscopie ad intervalli di almeno cinque anni. Una valutazione individuale della necessità di aumentare la frequenza di monitoraggio deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche del paziente (es. età, malattia di base). Vedere anche paragrafo 5.1. Se viene trovato un polipo, si raccomanda di seguire le linee guida applicabili per il follow-up del polipo. In caso di patologia maligna, la terapia con Revestive deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.3). Neoplasia gastrointestinale incluso il tratto epatobiliare In uno studio di carcinogenesi nel ratto, sono stati identificati tumori benigni nell'intestino tenue e nei dotti biliari extraepatici. Queste osservazioni non sono state confermate negli studi clinici con durata superiore ad un anno. Se viene individuata una neoplasia, essa deve essere rimossa. In caso di patologia maligna, il trattamento con Revestive deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Cistifellea e dotti biliari Casi di colecistite, colangite e coledocistite sono stati riportati negli studi clinici. In caso di sintomi a carico di cistifellea o dotti biliari, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive. Patologie pancreatiche Negli studi clinici sono stati riportati eventi avversi a carico del pancreas, come pancreatite

cronica e acuta, stenosi del dotto pancreatico, infezione al pancreas e aumento di amilasi e lipasi nel sangue. In caso di eventi avversi a carico del pancreas, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive. Monitoraggio di intestino tenue, cistifellea e dotti biliari e pancreas I pazienti con SBS devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza in accordo con le linee guida per il trattamento clinico. Questo di solito comprende il monitoraggio della funzionalità dell'intestino tenue, della cistifellea e dei dotti biliari e del pancreas per rilevare eventuali segni e sintomi e, se indicati, esami di laboratorio aggiuntivi ed appropriate tecniche diagnostiche per immagini. Occlusione intestinale Negli studi clinici sono stati riportati casi di occlusione intestinale. In caso di occlusioni intestinali ricorrenti, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive. Sovraccarico di liquidi ed Equilibrio Elettrolitico Per evitare il sovraccarico di liquidi o la disidratazione, nei pazienti che assumono Revestive è necessario un attento aggiustamento del supporto parenterale. L'equilibrio elettrolitico e lo stato dei liquidi devono essere attentamente monitorati durante il trattamento, in particolar modo durante la risposta terapeutica iniziale e l'interruzione del trattamento con Revestive. Sovraccarico di liquidi: Negli studi clinici è stato osservato il sovraccarico di liquidi. Gli eventi avversi di sovraccarico di liquidi si sono verificati con maggiore frequenza durante le prime 4 settimane di terapia e sono diminuiti nel corso del tempo. A causa di un aumentato assorbimento dei liquidi, i pazienti con patologie cardiovascolari, come insufficienza cardiaca e ipertensione, devono essere monitorati per rilevare un possibile sovraccarico di liquidi, soprattutto all'inizio della terapia. I pazienti devono essere avvertiti di contattare il proprio medico in caso di improvviso aumento di peso, gonfiore del viso, gonfiore alle caviglie e/o dispnea. In generale, il sovraccarico di liquidi può essere prevenuto con una appropriata e tempestiva valutazione del fabbisogno di nutrizione parenterale. Questa valutazione deve essere condotta più frequentemente durante i primi mesi di trattamento. Negli studi clinici è stata osservata l'insufficienza cardiaca congestizia. In caso di un significativo aggravamento della patologia cardiovascolare, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive. Disidratazione: I pazienti con SBS sono sensibili alla disidratazione, che può portare a insufficienza renale acuta. Nei pazienti trattati con Revestive, il supporto parenterale deve essere ridotto con cautela e non deve essere interrotto bruscamente. Lo stato dei liquidi del paziente deve essere valutato dopo la riduzione del supporto parenterale e deve essere effettuato il relativo aggiustamento, se necessario. Medicinali concomitanti I pazienti trattati per via orale con medicinali concomitanti che richiedano una titolazione o che abbiano un indice terapeutico ristretto devono essere strettamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5). Condizioni cliniche particolari Revestive non è stato studiato nei pazienti con malattie concomitanti severe, clinicamente instabili (es. malattie cardiovascolari, respiratorie, renali, infettive, endocrine, epatiche o del SNC) o nei pazienti con patologie maligne negli ultimi cinque anni (vedere paragrafo 4.3). In questi casi Revestive deve essere prescritto con cautela. Compromissione epatica Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa. I dati derivati dall'uso in pazienti con compromissione epatica moderata non suggeriscono la necessità di restrizioni per l'uso. Interruzione del trattamento A causa del rischio di disidratazione, l'interruzione del trattamento con Revestive deve essere gestita con attenzione. Popolazione pediatrica Vedere anche le precauzioni generali per gli adulti nel rispettivo paragrafo. Polipi colo-rettali/neoplasia colo-rettale Prima di iniziare il trattamento con Revestive, per tutti i bambini e adolescenti deve essere eseguito l'esame del sangue occulto nelle feci. Una colonscopia/sigmoidoscopia è richiesta qualora si evidenzia la presenza inspiegabile di sangue

nelle feci. Successivamente, l'esame del sangue occulto nelle feci deve essere eseguito annualmente nei bambini e negli adolescenti durante il trattamento con Revestive. La colonscopia/sigmoidoscopia è raccomandata per tutti i bambini e adolescenti dopo un anno di trattamento, successivamente ogni 5 anni durante il trattamento continuo con Revestive e in caso di sanguinamento gastrointestinale di nuova comparsa o inspiegabile. Eccipienti Revestive contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'. È necessaria cautela quando si somministra Revestive a persone con una ipersensibilità nota alla tetraciclina (vedere paragrafo 4.3).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Gravidanza I dati relativi all'uso di Revestive in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Revestive durante la gravidanza. Allattamento Non è noto se teduglutide sia escreta nel latte materno. Nei ratti, dopo una singola iniezione sottocutanea di 25 mg/kg la concentrazione media di teduglutide nel latte era meno del 3% della concentrazione plasmatica materna. Il rischio per i neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Revestive durante l'allattamento con latte materno. Fertilità Non ci sono dati relativi agli effetti di teduglutide sulla fertilità nell'uomo. I dati negli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità.

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

4.8 Effetti indesiderati Riassunto del profilo di sicurezza Le reazioni avverse sono state ricavate da 2 studi clinici con teduglutide controllati verso placebo condotti su 109 pazienti adulti affetti da SBS trattati con dosi di 0,05 mg/kg/die e 0,10 mg/kg/die per un massimo di 24 settimane. Il 52% circa dei pazienti trattati con teduglutide ha manifestato reazioni avverse (vs 36% dei pazienti trattati con placebo). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state dolore e distensione addominale (45%), infezioni delle vie respiratorie (28%) (incluse nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori), nausea (26%), reazioni nella sede di iniezione (26%), mal di testa (16%) e vomito (14%). Circa il 38% dei pazienti con stoma trattati ha avuto complicazioni dello stoma gastrointestinale. La maggior parte di queste reazioni è stata lieve o moderata. Non sono stati identificati nuovi segnali in termini di sicurezza in pazienti esposti a teduglutide alla dose di 0,05 mg/kg/die per periodi fino a 30 mesi in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse sono di seguito elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Tutte le reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing sono indicate *in corsivo*.

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

*Comprende i seguenti termini preferiti: nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori.

†Comprende i seguenti termini preferiti: pancreatite, *pancreatite acuta* e pancreatite cronica.

‡Comprende i seguenti termini preferiti: ematoma in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed emorragia in sede di iniezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate **Immunogenicità** Coerentemente con le proprietà potenzialmente immunogene dei medicinali che contengono peptidi, la somministrazione di Revestive può potenzialmente indurre lo sviluppo di anticorpi. Sulla base dei dati integrati di due studi clinici in adulti con SBS (uno studio randomizzato controllato verso placebo della durata di 6 mesi, seguito da uno studio in aperto della durata di 24 mesi), lo sviluppo di anticorpi anti-teduglutide nei soggetti trattati con somministrazione sottocutanea di 0,05 mg/kg di teduglutide una volta al giorno è stato pari a 3% (2/60) al Mese 3, 17% (13/77) al Mese 6, 24% (16/67) al Mese 12, 33% (11/33) al Mese 24 e 48% (14/29) al Mese 30. In studi di fase 3 su pazienti con SBS trattati con teduglutide per ≥ 2 anni, il 28% dei pazienti ha sviluppato anticorpi contro le proteine di *E. coli* (proteine residue della cellula ospite derivanti dalla produzione). La formazione di anticorpi non è stata associata a eventi clinicamente rilevanti per la sicurezza, a ridotta efficacia o a modifiche della farmacocinetica di Revestive.

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

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

Popolazione pediatrica In due studi

clinici completati sono stati arruolati 87 soggetti pediatrici (da 1 a 17 anni di età), esposti a teduglutide per un periodo fino a 6 mesi. Nessun soggetto ha interrotto gli studi a causa di un evento avverso. Nel complesso, il profilo di sicurezza di teduglutide (compresi il tipo e la frequenza di reazioni avverse e l'immunogenicità) nei bambini e negli adolescenti (1-17 anni di età) è risultato simile a quello degli adulti. I dati di sicurezza a lungo termine non sono ancora disponibili per questa popolazione pediatrica. Non vi sono dati disponibili per bambini di età inferiore a 1 anno.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio La dose massima di teduglutide studiata durante lo sviluppo clinico è stata di 86 mg/die per 8 giorni. Non sono state rilevate reazioni avverse sistemiche inattese (vedere paragrafo 4.8). In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere strettamente monitorato dal personale medico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

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

Effetti farmacodinamici Analogamente al GLP-2, teduglutide è costituita da una catena di 33 aminoacidi con un aminoacido ala-

nina in posizione due N-terminale sostituito da una glicina. La singola sostituzione aminoacidica rispetto al GLP-2 fisiologico comporta una resistenza alla degradazione *in vivo* da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV), con conseguente estensione dell'emivita. Teduglutide incrementa l'altezza dei villi e la profondità delle cripte dell'epitelio intestinale. Sulla base dei risultati degli studi preclinici (vedere paragrafi 4.4 e 5.3) e del meccanismo d'azione proposto con effetti trofici sulla mucosa intestinale, sembra esistere un rischio di innesco di neoplasie dell'intestino tenue e/o del colon. Gli studi clinici condotti non hanno potuto né escludere né confermare tale aumentato rischio. Si sono verificati alcuni casi di polipi benigni del colon-retto durante il corso delle sperimentazioni, tuttavia, la frequenza non è risultata aumentata rispetto ai pazienti trattati con placebo. In aggiunta alla necessità di una colonscopia con rimozione dei polipi prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4), deve essere valutata per ciascun paziente la necessità di un programma di monitoraggio intensificato basato sulle caratteristiche del paziente (es. età e malattia di base, precedenti casi di polipi, ecc.).

Efficacia clinica Popolazione pediatrica I dati di efficacia presentati sono derivati da 2 studi controllati in pazienti pediatrici di durata fino a 24 settimane. Questi studi hanno incluso 101 pazienti nelle seguenti fasce di età: 5 pazienti di 1-2 anni, 56 pazienti da 2 a <6 anni, 32 pazienti da 6 a <12 anni, 7 pazienti da 12 a <17 anni e 1 paziente da 17 a <18 anni. Nonostante la limitata dimensione del campione, che non ha consentito significativi confronti statistici, in tutte le fasce d'età sono state osservate riduzioni numeriche clinicamente significative del fabbisogno di supporto parenterale. Teduglutide è stata oggetto di uno studio clinico in aperto, della durata di 12 settimane, in 42 soggetti pediatrici di età compresa tra 1 anno e 14 anni con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale. Gli obiettivi dello studio erano valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di teduglutide rispetto allo standard di cura. Tre (3) dosi di teduglutide, 0,0125 mg/kg/die (n=8), 0,025 mg/kg/die (n=14) e 0,05 mg/kg/die (n=15), sono state studiate per 12 settimane. Cinque (5) soggetti sono stati arruolati in una coorte trattata con lo standard di cura. **Interruzione completa della nutrizione parenterale** Tre soggetti (3/15, 20%) che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 12. Dopo un periodo di washout di 4 settimane, due di questi pazienti hanno ripreso il supporto nutrizionale parenterale. **Riduzione del volume di nutrizione parenterale** Alla Settimana 12, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a -2,57 (± 3,56) l/settimana, in correlazione a una riduzione media di -39,11% (± 40,79), rispetto a 0,43 (± 0,75) l/settimana, in correlazione a un aumento del 7,38% (± 12,76) nella coorte trattata con lo standard di cura. Alla Settimana 16 (4 settimane dopo la fine del trattamento) riduzioni del volume di nutrizione parenterale rimanevano evidenti, ma inferiori a quelle osservate alla Settimana 12, quando i soggetti erano ancora trattati con teduglutide (riduzione media di -31,80% (± 39,26), rispetto a un aumento del 3,92% (± 16,62) nel gruppo dello standard di cura). **Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale** Alla Settimana 12, si è osservata una variazione media di -35,11% (± 53,04) rispetto al basale nel consumo di calorie assunte con la nutrizione parenterale, nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico. La variazione corrispondente nella coorte sottoposta allo standard di cura è stata del 4,31% (± 5,36). Alla Settimana 16, il consumo di calorie derivate dalla nutrizione parenterale è continuato a diminuire, con variazioni percentuali medie rispetto al basale di -39,15% (± 39,08), rispetto a -0,87% (± 9,25) per la coorte sottoposta allo standard di cura. **Aumenti del volume di nutrizione enterale e delle calorie assunte per via enterale** Sulla base dei dati prescritti, la variazione percentuale media rispetto al basale alla Settimana 12 del volume enterale, nella popolazione ITT, è stata pari al 25,82% (± 41,59), rispetto al 53,65% (± 57,01) nella coorte trattata con lo standard di cura. Il corrispondente aumento delle calorie assunte per via enterale è stato del 58,80% (± 64,20), rispetto al 57,02% (± 55,25) nella coorte trattata con lo standard di cura. **Riduzione del tempo di infusione** La riduzione media dal

basale alla Settimana 12 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, nella popolazione ITT sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a -1,36 (± 2,37) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -24,49% (± 42,46). Non c'è stata nessuna variazione rispetto al basale nella coorte sottoposta allo standard di cura. Quattro soggetti (26,7%) trattati con la dose raccomandata di teduglutide hanno conseguito una riduzione di almeno tre giorni del fabbisogno di nutrizione parenterale. Alla Settimana 12, sulla base dei dati tratti dai diari personali, i soggetti hanno evidenziato riduzioni percentuali medie del 35,55% (± 35,23) ore per giorno rispetto al basale, corrispondenti a riduzioni delle ore/giorno di utilizzo della nutrizione parenterale di -4,18 (± 4,08), mentre i soggetti nella coorte sottoposta allo standard di cura hanno mostrato una variazione minima di questo parametro allo stesso punto di rilevazione temporale. Un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 24 settimane è stato condotto in 59 soggetti pediatrici di età da 1 a 17 anni dipendenti dal supporto nutrizionale parenterale. L'obiettivo era valutare la sicurezza/tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di teduglutide. Sono state studiate due dosi di teduglutide: 0,025 mg/kg/die (n = 24) e 0,05 mg/kg/die (n = 26); 9 soggetti sono stati arruolati nel braccio trattato con lo standard di cura. La randomizzazione è stata stratificata per età tra i gruppi di dose. I risultati sotto riportati corrispondono alla popolazione ITT alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die. **Interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale** Tre (3) soggetti pediatrici del gruppo trattato con 0,05 mg/kg gruppo hanno raggiunto l'endpoint aggiuntivo di autonomia enterale entro la settimana 24. **Riduzione del volume di nutrizione parenterale** Sulla base dei dati derivati dai diari personali, 18 (69,2%) soggetti nel gruppo trattato con 0,05 mg/kg/die hanno conseguito l'endpoint primario di riduzione ≥ 20% del volume di nutrizione parenterale/endovenosa alla fine del trattamento, rispetto al basale; nel braccio trattato con lo standard di cura, 1 (11,1%) soggetto ha raggiunto questo endpoint. Alla Settimana 24, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale, secondo i dati tratti dai diari personali, è stata pari a -23,30 (±17,50) mL/kg/die, corrispondenti a -41,57% (±28,90); la variazione media nel braccio trattato con lo standard di cura è stata pari a -6,03 (±4,5) mL/kg/die, corrispondenti a -10,21% [±13,59]. **Riduzione del tempo di infusione** Alla Settimana 24, vi è stata una riduzione del tempo di infusione pari a -3,03 (±3,84) ore/giorno nel braccio trattato con 0,05 mg/kg/die, corrispondenti a una variazione percentuale di -26,09% (±36,14). La variazione rispetto al basale nella coorte trattata con lo standard di cura è stata pari a -0,21 (±0,69) ore/giorno (-1,75% [±5,89]). La riduzione media dal basale alla Settimana 24 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, sulla base dei dati tratti dai diari personali, è stata pari a -1,34 (±2,24) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -21,33% (±34,09). Non vi è stata alcuna riduzione dei giorni di infusione parenterale/endovenosa alla settimana nel braccio trattato con lo standard di cura. **Adulti** Teduglutide è stata studiata in 17 pazienti con SBS inseriti in cinque gruppi di trattamento che usavano dosi di 0,03, 0,10 o 0,15 mg/kg di teduglutide una volta al giorno, oppure 0,05 o 0,075 mg/kg due volte al giorno in uno studio di dose-ranging in aperto, multicentrico, della durata di 21 giorni. Il trattamento ha comportato un aumento dell'assorbimento gastrointestinale di liquidi di circa 750-1000 mL/die con miglioramenti dell'assorbimento di macronutrienti ed elettroliti, diminuzione della escrezione di fluidi e macronutrienti attraverso lo stomaco o le feci e incremento delle principali modificazioni strutturali e funzionali nella mucosa intestinale. Le modificazioni strutturali sono state di natura transitoria e sono ritornate ai livelli basali entro tre settimane dalla sospensione del trattamento. Nello studio pivotal di fase 3, in doppio cieco controllato verso placebo in pazienti con SBS che necessitavano di nutrizione parenterale, 43 pazienti sono stati randomizzati alla dose di 0,05 mg/kg/die di teduglutide e 43 pazienti al placebo per un massimo di 24 settimane. La percentuale di soggetti trattati con teduglutide che hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale dal 20% al 100% alle Settimane 20 e 24 è stata in modo statisticamente significativo diversa dal placebo (27 su 43 soggetti, 62,8% vs 13 su 43 pa-

zienti, 30,2%, $p=0,002$). Il trattamento con teduglutide ha portato a una riduzione di 4,4 l/settimana del bisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 12,9 litri) rispetto a 2,3 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 13,2 litri) del trattamento con placebo per 24 settimane. Ventuno pazienti (21) trattati con teduglutide (48,8%) rispetto a 9 trattati con placebo (20,9%) hanno ottenuto almeno un giorno di riduzione nella somministrazione della nutrizione parenterale ($p=0,008$). Il novantasette per cento (97%) dei pazienti (37 dei 39 pazienti trattati con teduglutide) che hanno completato lo studio controllato verso placebo è stato arruolato in uno studio di estensione a lungo termine, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto 0,05 mg/kg di Revestive al giorno per un massimo di ulteriori 2 anni. In totale hanno partecipato a questo studio di estensione 88 pazienti, 39 dei quali trattati con placebo e 12 arruolati, ma non randomizzati, nel precedente studio; 65 degli 88 pazienti hanno completato lo studio di estensione. Si sono avute evidenze continue di risposta aumentata al trattamento fino a 2,5 anni in tutti i gruppi esposti a teduglutide in termini di riduzione del volume della nutrizione parenterale, guadagno di giorni aggiuntivi senza bisogno di nutrizione parenterale alla settimana e raggiungimento dell'interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale. Trenta (30) dei 43 pazienti trattati con teduglutide nello studio pivotal che sono entrati nello studio di estensione hanno completato un trattamento totale di 30 mesi. Tra di essi, 28 pazienti (93%) hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale del 20% o superiore. Tra i pazienti che hanno risposto al trattamento nello studio pivotal e che hanno completato lo studio di estensione, 21 pazienti su 22 (96%) hanno mantenuto la risposta a teduglutide dopo altri 2 anni di trattamento continuativo. La riduzione media della nutrizione parenterale ($n=30$) è stata di 7,55 l/settimana (una riduzione del 65,6% rispetto al basale). Dieci (10) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide per 30 mesi. I soggetti hanno continuato la terapia con teduglutide anche se non avevano più bisogno di nutrizione parenterale. Questi 10 soggetti avevano avuto bisogno di supporto nutrizionale parenterale per 1,2-15,5 anni e prima del trattamento con teduglutide avevano avuto bisogno di 3,5 l/settimana-13,4 l/settimana di supporto nutrizionale parenterale. Al termine dello studio, 21 (70%), 18 (60%) e 18 (60%) dei 30 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Dei 39 pazienti che hanno assunto placebo, 29 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 3,11 l/settimana (un'ulteriore riduzione del 28,3%). Sedici (16, 55,2%) dei 29 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 14 (48,3%), 7 (24,1%) e 5 (17,2%) pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Due (2) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide. Dei 12 soggetti non randomizzati nello studio pivotal, 6 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 4,0 l/settimana (riduzione del 39,4% rispetto al basale, l'inizio dello studio di estensione) e 4 dei 6 pazienti che hanno completato lo studio (66,7%) hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 3 (50%), 2 (33%) e 2 (33%) dei pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Un soggetto ha interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide. In un altro studio di fase 3 in doppio cieco, controllato verso placebo su pazienti con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale, i pazienti hanno ricevuto una dose di 0,05 mg/kg/die ($n = 35$), una dose di 0,10 mg/kg/die ($n = 32$) di teduglutide o di placebo ($n = 16$) per un massimo di 24 settimane. L'analisi di efficacia primaria dei risultati dello studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con teduglutide 0,10 mg/kg/die ed il gruppo placebo, mentre la percentuale

di soggetti trattati con teduglutide alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die che hanno ottenuto una riduzione almeno del 20% della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 è stata differente in modo statisticamente significativo rispetto al placebo (46% vs 6,3%, $p<0,01$). Il trattamento con teduglutide ha determinato una riduzione di 2,5 l/settimana del fabbisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 9,6 litri) rispetto a 0,9 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 10,7 litri) nel gruppo trattato con placebo a 24 settimane. Il trattamento con teduglutide ha indotto una crescita dell'epitelio assorbito, incrementando in maniera significativa l'altezza dei villi nell'intestino tenue. Sessantacinque pazienti (65) sono stati inseriti in uno studio di follow-up sulla SBS per ulteriori 28 settimane di trattamento. I pazienti in trattamento con teduglutide hanno mantenuto la dose precedentemente assunta anche durante la fase di estensione, mentre i pazienti che assumevano placebo sono stati randomizzati al trattamento attivo in dose da 0,05 oppure 0,10 mg/kg/die. Il 75% dei pazienti che nello studio iniziale avevano raggiunto almeno un 20% di riduzione della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 ha confermato questo risultato con teduglutide dopo un periodo di trattamento continuato fino a 1 anno. La riduzione media del volume settimanale di nutrizione parenterale è stata di 4,9 l/settimana (52% di riduzione rispetto al basale) dopo un anno di trattamento continuato con teduglutide. Due (2) pazienti che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 24. Un ulteriore paziente ha potuto interrompere la nutrizione parenterale nello studio di follow-up. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Revestive in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della SBS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento A tutte le dosi teduglutide è stata rapidamente assorbita dai siti di iniezione sottocutanea con livelli plasmatici massimi rilevabili approssimativamente 3-5 ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di teduglutide per via sottocutanea è alta (88%). Non è stato osservato alcun accumulo di teduglutide a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee. Distribuzione A seguito di somministrazione sottocutanea, teduglutide ha un volume di distribuzione apparente di 26 litri nei pazienti con SBS. Biotrasformazione Il metabolismo di teduglutide non è completamente noto. Dal momento che teduglutide è un peptide, è probabile che segua il principale meccanismo per il metabolismo dei peptidi. Eliminazione Teduglutide ha una emivita terminale di eliminazione di circa 2 ore. Dopo somministrazione endovenosa la clearance plasmatica della teduglutide era di circa 127 mL/ora/kg, che equivale alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'eliminazione renale è stata confermata in uno studio di farmacocinetica in soggetti affetti da compromissione renale. Nessun accumulo di teduglutide è stato osservato a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee. Linearità della dose La velocità e l'entità dell'assorbimento di teduglutide sono proporzionali alla dose con dosi sottocutanee singole e ripetute fino a 20 mg. Farmacocinetica in popolazioni speciali Popolazione pediatrica Dopo la somministrazione sottocutanea, i modelli di farmacocinetica di popolazione hanno dimostrato una C_{max} di teduglutide simile in tutte le fasce d'età. Tuttavia, rispetto agli adulti, nei pazienti pediatrici da 1 a 17 anni di età sono state osservate una minore esposizione (AUC) e un'emivita più breve. Il profilo farmacocinetico di teduglutide in questa popolazione pediatrica, valutato dalla clearance e dal volume di distribuzione, è risultato diverso da quello osservato negli adulti dopo la correzione in base al peso corporeo. Nello specifico, la clearance diminuisce con l'aumentare dell'età da 1 anno all'età adulta. Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici con compromissione renale da moderata a severa e malattia renale in fase terminale. Sesso Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti fra i due sessi. Anziani In uno studio di fase 1 nessuna differenza nella farmacocinetica di teduglutide è stata rilevata nei soggetti sani di età inferiore a 65 anni rispetto a soggetti di età superiore a

65 anni. L'esperienza in soggetti di 75 anni e oltre è limitata. **Compromissione epatica** In uno studio di fase 1 è stato studiato l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 20 mg. Le esposizioni massima e globale a teduglutide dopo singole dosi sottocutanee da 20 mg erano ridotte (del 10-15%) nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto a quelle dei corrispondenti controlli sani. **Compromissione renale** In uno studio di fase 1 è stato valutato l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 10 mg. Con un progressivo peggioramento della funzionalità renale e includendo malattia renale in fase terminale, i principali parametri farmacocinetici di teduglutide sono aumentati fino ad un fattore 2,6 (AUC_{inf}) e 2,1 (C_{max}) rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Negli studi di tossicità sub-cronica e cronica è stata osservata iperplasia in colecisti, dotti biliari epatici e dotti pancreatici. Queste osservazioni erano potenzialmente associate agli effetti farmacologici attesi per teduglutide e sono stati in varia misura reversibili entro un periodo di recupero di 8-13 settimane dopo somministrazione cronica. **Reazioni nella sede di iniezione** Negli studi preclinici, sono state rilevate gravi infiammazioni granulomatoze associate alle sedi di iniezione. **Carcinogenesi / mutagenicità** Teduglutide è risultata negativa quando sottoposta a una serie standard di test per la genotossicità. In uno studio di carcinogenesi nel ratto, neoplasie benigne connesse al trattamento comprendevano tumori dell'epitelio dei dotti biliari nei maschi esposti a livelli plasmatici di teduglutide circa 32 volte e 155 volte più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata (incidenza rispettivamente di 1 su 44 e 4 su 48). Adenomi della mucosa digiunale sono stati riscontrati in 1 e 5 maschi su 50 esposti a livelli plasmatici di teduglutide circa 10 volte e 155 volte più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata. Inoltre, è stato osservato un adenocarcinoma digiunale in un ratto maschio trattato con la dose più bassa testata (margine di esposizione plasmatica animale: uomo pari a circa 10 volte). **Tossicità della riproduzione e dello sviluppo** Studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con teduglutide sono stati condotti in ratti e conigli a dosi di 0, 2, 10 e 50 mg/kg/die per via sottocutanea. Teduglutide non è risultata associata ad effetti su parametri di attività riproduttiva, *in utero* o parametri di sviluppo misurati in studi tesi a valutare la fertilità, lo sviluppo embrio-fetale e lo sviluppo pre- e post-natale. I dati di farmacocinetica hanno dimostrato che l'esposizione a teduglutide di feti di coniglio e cuccioli di ratto lattanti è risultata molto bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Polvere L-istidina, Mannitolo, Sodio fosfato monoidrato, Disodio fosfato eptaidrato. **Solvente** Acqua per preparazioni iniettabili

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

6.3 Periodo di validità Flaconcini integri 4 anni. **Prodotto ricostituito** La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura fino a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore a una temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Polvere Flaconcino (in vetro) da 3 mL con tappo in gomma (bromobutile) contenente 1,25 mg di teduglutide. **Solvente** Siringa preriempita (in vetro) con stantuffi (bromobutile) contenente 0,5 mL di solvente. Confezione da 28 flaconcini di polvere con 28 siringhe preriempite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione La determinazione del numero di flaconcini necessari per la somministrazione di una dose deve essere basata sul peso di ciascun paziente e sulla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die. Ad ogni visita il medico deve pesare il paziente, determinare la dose giornaliera che deve essere somministrata fino alla visita successiva e informare di conseguenza il paziente. Una tabella con i volumi da iniettare per la dose raccomandata in base al peso corporeo per i pazienti pediatrici è riportata al paragrafo 4.2. La siringa preriempita deve essere assemblata con un ago per la ricostituzione. La polvere nel flaconcino deve quindi essere sciolta aggiungendo tutto il solvente della siringa preriempita. Il flaconcino non deve essere agitato, ma può essere fatto rotolare tra i palmi delle mani e capovolto delicatamente una volta sola. Una volta che nel flaconcino si è formata una soluzione limpida incolore, la soluzione deve essere aspirata in una siringa per iniezioni da 1 mL (o in una siringa per iniezioni da 0,5 mL o più piccola per uso pediatrico) con scala ad intervalli di 0,02 mL o inferiori (non inclusa nella confezione). Se sono necessari due flaconcini, la procedura deve essere ripetuta per il secondo flaconcino e la soluzione aggiuntiva aspirata nella siringa da iniezione che contiene la soluzione del primo flaconcino. L'eventuale volume eccedente la dose prescritta in mL deve essere espulso ed eliminato. La soluzione deve essere iniettata per via sottocutanea in una zona pulita dell'addome, o se ciò non fosse possibile, nella coscia (vedere paragrafo 4.2 Modo di somministrazione) utilizzando un ago sottile per iniezione sottocutanea idoneo all'uso pediatrico. Istruzioni dettagliate sulla preparazione e l'iniezione di Revestive sono fornite nel foglio illustrativo. La soluzione non deve essere utilizzata se è torbida o contiene particelle visibili. Medicinale solo monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Tutti gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/12/787/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 agosto 2012

Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2020

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

Classe di rimborsabilità: H

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione dei centri ospedalieri specialistici individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. Specialisti: pediatra e gastroenterologo.

Prezzo al pubblico: € 14.124,45

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revestive 5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere è bianca e il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della SBS. Il trattamento non deve essere iniziato prima di aver ragionevolmente presupposto che il paziente sia stabile dopo un periodo di adattamento intestinale. L'ottimizzazione e la stabilizzazione del supporto nutrizionale e di liquidi per via endovenosa devono essere effettuate prima di iniziare il trattamento. Le valutazioni cliniche eseguite dal medico devono tenere in considerazione gli obiettivi terapeutici individuali e le preferenze dei pazienti. Il trattamento deve essere interrotto se non si ottiene alcun miglioramento generale delle condizioni del paziente. L'efficacia e la sicurezza in tutti i pazienti devono essere attentamente monitorate su base continuativa in accordo con le linee guida del trattamento clinico. Posologia Adulti La dose raccomandata di Revestive è 0,05 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno. Il volume da iniettare in base al peso corporeo è riportato di seguito nella Tabella 1. A causa della eterogeneità della popolazione con SBS, per alcuni pazienti può essere considerata una riduzione della dose giornaliera attentamente monitorata, per ottimizzare la tollerabilità del trattamento. Se viene dimenticata una dose, questa deve essere iniettata il prima possibile nell'arco dello stesso giorno. L'effetto del trattamento deve essere valutato dopo 6 mesi. Dati limitati provenienti da studi clinici hanno mostrato che in alcuni pazienti la risposta al trattamento può richiedere più tempo (cioè in quelli in cui è ancora presente colon in continuità o ileo distale/terminale); se non si consegue un miglioramento generale dopo 12 mesi, la necessità di continuare il trattamento deve essere riconsiderata. Si raccomanda il proseguimento della terapia per i pazienti che hanno interrotto completamente la nutrizione parenterale.

Tabella 1

Peso corporeo	Dosaggio di 5 mg Volume da iniettare
38-41 kg	0,20 mL
42-45 kg	0,22 mL
46-49 kg	0,24 mL

Peso corporeo	Dosaggio di 5 mg Volume da iniettare
50-53 kg	0,26 mL
54-57 kg	0,28 mL
58-61 kg	0,30 mL
62-65 kg	0,32 mL
66-69 kg	0,34 mL
70-73 kg	0,36 mL
74-77 kg	0,38 mL
78-81 kg	0,40 mL
82-85 kg	0,42 mL
86-89 kg	0,44 mL
90-93 kg	0,46 mL

Popolazione pediatrica (≥ 1 anno) Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della SBS pediatrica. La dose raccomandata di Revestive nei bambini e negli adolescenti (da 1 a 17 anni di età) è la stessa prevista per gli adulti (0,05 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno). Il volume da iniettare in base al peso corporeo, quando si utilizza il flaconcino con dosaggio di 5 mg, è riportato di seguito nella Tabella 2. È disponibile anche un flaconcino con dosaggio di 1,25 mg per l'uso pediatrico (pazienti di peso corporeo <20 kg). Se viene dimenticata una dose, questa deve essere iniettata prima possibile nell'arco dello stesso giorno. Si raccomanda un periodo di trattamento di 6 mesi prima di valutarne l'effetto. Nei bambini di età inferiore a due anni, il trattamento deve essere valutato dopo 12 settimane. Non ci sono dati disponibili in pazienti pediatrici dopo 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 2

Peso corporeo	Dosaggio di 5 mg Volume da iniettare
10-11 kg	0,05 mL
12-13 kg	0,06 mL
14-17 kg	0,08 mL
18-21 kg	0,10 mL
22-25 kg	0,12 mL
26-29 kg	0,14 mL
30-33 kg	0,16 mL
34-37 kg	0,18 mL
38-41 kg	0,20 mL
42-45 kg	0,22 mL
46-49 kg	0,24 mL
≥50 kg	Vedere Tabella 1 nel paragrafo "Adulti".

Popolazioni speciali **Anziani** Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni. **Compromissione renale** Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti adulti o pediatrici con compromissione renale lieve. Nei pazienti adulti o pediatrici con compromissione renale moderata e severa (clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min) e con malattia renale allo stadio terminale, la dose giornaliera deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione epatica** Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata sulla base di uno studio condotto in soggetti di grado B secondo la classificazione di Child-Pugh. Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di Revestive nei bambini al di sotto di 1 anno di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Modo di somministrazione La soluzione ricostituita deve essere somministrata una volta al giorno mediante inie-

zione sottocutanea, alternando i siti fra 1 dei 4 quadranti addominali. Nel caso in cui l'iniezione nell'addome sia ostacolata da dolore, cicatrici o inspessimento del tessuto, può anche essere utilizzata la coscia. Revestive non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o tracce residue di tetraciclina. Patologia maligna attiva o sospetta. Pazienti con anamnesi di patologie maligne nel tratto gastrointestinale, inclusi sistema epatobiliare ed il pancreas, negli ultimi cinque anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Ogni volta che si somministra Revestive a un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale, al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto. **Adulti** Polipi colo-rettali Al momento di iniziare la terapia con Revestive deve essere eseguita una colonscopia con escissione di eventuali polipi. Si raccomanda di eseguire una colonscopia (o altra metodica di imaging) di controllo una volta all'anno per i primi 2 anni della terapia con Revestive. Sono raccomandate ulteriori colonscopie ad intervalli di almeno cinque anni. Una valutazione individuale della necessità di aumentare la frequenza di monitoraggio deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche del paziente (es. età, malattia di base). Vedere anche paragrafo 5.1. Se viene trovato un polipo, si raccomanda di seguire le linee guida applicabili per il follow-up del polipo. In caso di patologia maligna, la terapia con Revestive deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.3). Neoplasia gastrointestinale incluso il tratto epatobiliare In uno studio di carcinogenesi nel ratto, sono stati identificati tumori benigni nell'intestino tenue e nei dotti biliari extraepatici. Queste osservazioni non sono state confermate negli studi clinici con durata superiore ad un anno. Se viene individuata una neoplasia, essa deve essere rimossa. In caso di patologia maligna, il trattamento con Revestive deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Cistifellea e dotti biliari Casi di colecistite, colangite e coledoclitasi sono stati riportati negli studi clinici. In caso di sintomi a carico di cistifellea o dotti biliari, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive. Patologie pancreatiche Negli studi clinici sono stati riportati eventi avversi a carico del pancreas, come pancreatite cronica e acuta, stenosi del dotto pancreatico, infezione al pancreas e aumento di amilasi e lipasi nel sangue. In caso di eventi avversi a carico del pancreas, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive. Monitoraggio di intestino tenue, cistifellea e dotti biliari e pancreas I pazienti con SBS devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza in accordo con le linee guida per il trattamento clinico. Questo di solito comprende il monitoraggio della funzionalità dell'intestino tenue, della cistifellea e dei dotti biliari e del pancreas per rilevare eventuali segni e sintomi e, se indicati, esami di laboratorio aggiuntivi ed appropriate tecniche diagnostiche per immagini. Occlusione intestinale Negli studi clinici sono stati riportati casi di occlusione intestinale. In caso di occlusioni intestinali ricorrenti, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive. Sovraccarico di liquidi ed Equilibrio Elettrolitico Per evitare il sovraccarico di liquidi o la disidratazione, nei pazienti che assumono Revestive è necessario un attento aggiustamento del supporto parenterale. L'equilibrio elettrolitico e lo stato dei liquidi devono essere attentamente monitorati durante il trattamento, in particolar modo durante la risposta terapeutica iniziale e l'interruzione del trattamento con Revestive. Sovraccarico di liquidi Negli studi clinici è stato osservato il sovraccarico di liquidi. Gli eventi avversi di sovraccarico di liquidi si sono verificati con maggiore frequenza durante le prime 4 settimane di terapia e sono diminuiti nel corso del tempo. A causa di un aumentato assorbimento dei liquidi, i pazienti con patolo-

gie cardiovascolari, come insufficienza cardiaca e ipertensione, devono essere monitorati per rilevare un possibile sovraccarico di liquidi, soprattutto all'inizio della terapia. I pazienti devono essere avvertiti di contattare il proprio medico in caso di improvviso aumento di peso, gonfiore del viso, gonfiore alle caviglie e/o dispnea. In generale, il sovraccarico di liquidi può essere prevenuto con una appropriata e tempestiva valutazione del fabbisogno di nutrizione parenterale. Questa valutazione deve essere condotta più frequentemente durante i primi mesi di trattamento. Negli studi clinici è stata osservata l'insufficienza cardiaca congestizia. In caso di un significativo aggravamento della patologia cardiovascolare, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con Revestive. Disidratazione: I pazienti con SBS sono sensibili alla disidratazione, che può portare a insufficienza renale acuta. Nei pazienti trattati con Revestive, il supporto parenterale deve essere ridotto con cautela e non deve essere interrotto bruscamente. Lo stato dei liquidi del paziente deve essere valutato dopo la riduzione del supporto parenterale e deve essere effettuato il relativo aggiustamento, se necessario. Medicinali concomitanti I pazienti trattati per via orale con medicinali concomitanti che richiedano una titolazione o che abbiano un indice terapeutico ristretto devono essere strettamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5). Condizioni cliniche particolari Revestive non è stato studiato nei pazienti con malattie concomitanti severe, clinicamente instabili (es. malattie cardiovascolari, respiratorie, renali, infettive, endocrine, epatiche o del SNC) o nei pazienti con patologie maligne negli ultimi cinque anni (vedere paragrafo 4.3). In questi casi Revestive deve essere prescritto con cautela. Compromissione epatica Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa. I dati derivati dall'uso in pazienti con compromissione epatica moderata non suggeriscono la necessità di restrizioni per l'uso. Interruzione del trattamento A causa del rischio di disidratazione, l'interruzione del trattamento con Revestive deve essere gestita con attenzione. Popolazione pediatrica Vedere anche le precauzioni generali per gli adulti nel rispettivo paragrafo. Polipi colo-rettali/neoplasia colo-rettale Prima di iniziare il trattamento con Revestive, per tutti i bambini e adolescenti deve essere eseguito l'esame del sangue occulto nelle feci. Una colonscopia/sigmoidoscopia è richiesta qualora si evidenzia la presenza inspiegabile di sangue nelle feci. Successivamente, l'esame del sangue occulto nelle feci deve essere eseguito annualmente nei bambini e negli adolescenti durante il trattamento con Revestive. La colonscopia/sigmoidoscopia è raccomandata per tutti i bambini e adolescenti dopo un anno di trattamento, successivamente ogni 5 anni durante il trattamento continuo con Revestive e in caso di sanguinamento gastrointestinale di nuova comparsa o inspiegabile. Eccipienti Revestive contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'. È necessaria cautela quando si somministra Revestive a persone con una ipersensibilità nota alla tetraciclina (vedere paragrafo 4.3).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Gravidanza I dati relativi all'uso di Revestive in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Revestive durante la gravidanza. Allattamento Non è noto se teduglutide sia escreta nel latte materno. Nei ratti, dopo una singola iniezione sottocutanea di 25 mg/kg la

concentrazione media di teduglutide nel latte era meno del 3% della concentrazione plasmatica materna. Il rischio per i neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Revestive durante l'allattamento con latte materno.

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

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

4.8 Effetti indesiderati Riassunto del profilo di sicurezza Le reazioni avverse sono state ricavate da 2 studi clinici con teduglutide controllati verso placebo condotti su 109 pazienti affetti da SBS trattati con dosi di 0,05 mg/kg/die e 0,10 mg/kg/die per un massimo di 24 settimane. Il 52% circa dei pazienti trattati con teduglutide ha manifestato reazioni avverse (vs 36% dei pazienti trattati con placebo). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono sta-

te dolore e distensione addominale (45%), infezioni delle vie respiratorie (28%) (incluse nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori), nausea (26%), reazioni nella sede di iniezione (26%), mal di testa (16%) e vomito (14%). Circa il 38% dei pazienti con stoma trattati ha avuto complicazioni dello stoma gastrointestinale. La maggior parte di queste reazioni è stata lieve o moderata. Non sono stati identificati nuovi segnali in termini di sicurezza in pazienti esposti a teduglutide alla dose di 0,05 mg/kg/die per periodi fino a 30 mesi in uno studio di estensione in aperto a lungo termine.

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate **Immunogenicità** Coerentemente con le proprietà potenzialmente immunogeniche dei medicinali che contengono peptidi, la somministrazione di Revestive può potenzialmente indurre lo sviluppo di anticorpi. Sulla base dei dati integrati di due studi clinici in adulti con SBS (uno studio randomizzato controllato verso placebo della durata di 6 mesi, seguito da uno studio in aperto della durata di 24 mesi), lo sviluppo di anticorpi anti-teduglutide nei soggetti trattati con somministrazione sottocutanea di 0,05 mg/kg di teduglutide una volta al giorno è stato pari a 3% (2/60) al Mese 3, 17% (13/77) al Mese 6, 24% (16/67) al Mese 12, 33% (11/33) al Mese 24 e 48% (14/29) al Mese 30. In studi di fase 3 su

pazienti con SBS trattati con teduglutide per ≥ 2 anni, il 28% dei pazienti ha sviluppato anticorpi contro le proteine di *E. coli* (proteine residue della cellula ospite derivanti dalla produzione). La formazione di anticorpi non è stata associata a eventi clinicamente rilevanti per la sicurezza, a ridotta efficacia o a modifiche della farmacocinetica di Revestive.

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

comportato l'interruzione del farmaco. **Proteina C-reattiva** Entro i primi sette giorni di trattamento con teduglutide sono stati osservati modesti aumenti della proteina C-reattiva di circa 25 mg/l, che diminuivano continuamente proseguendo con le iniezioni giornaliere. Dopo 24 settimane di trattamento con teduglutide, i pazienti hanno mostrato un lieve incremento complessivo della proteina C-reattiva mediamente di circa 1,5 mg/l. Queste variazioni non erano associate ad alcuna alterazione degli altri parametri di laboratorio né ad alcun sintomo clinico riportato. Non sono stati osservati aumenti medi di rilevanza clinica della proteina C-reattiva rispetto al basale in seguito al trattamento a lungo termine con teduglutide per periodi fino a 30 mesi. **Popolazione pediatrica** In due studi clinici completati sono stati arruolati 87 soggetti pediatrici (da 1 a 17 anni di età), esposti a teduglutide per un periodo fino a 6 mesi. Nessun soggetto ha interrotto gli studi a causa di un evento avverso. Nel complesso, il profilo di sicurezza di teduglutide (compresi il tipo e la frequenza di reazioni avverse e l'immunogenicità) nei bambini e negli adolescenti (1-17 anni di età) è risultato simile a quello degli adulti. I dati di sicurezza a lungo termine non sono ancora disponibili per questa popolazione pediatrica. Non vi sono dati disponibili per bambini di età inferiore a 1 anno. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio La dose massima di teduglutide studiata durante lo sviluppo clinico è stata di 86 mg/die per 8 giorni. Non sono state rilevate reazioni avverse sistemiche inattese (vedere paragrafo 4.8). In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere strettamente monitorato dal personale medico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX08. **Meccanismo d'azione** Il peptide glucagone-simile 2 (GLP-2) fisiologicamente presente nell'uomo è un peptide secreto dalle cellule L dell'intestino, noto per incrementare il flusso di sangue intestinale e portale, inibire la secrezione acida gastrica e ridurre la motilità intestinale. Teduglutide è un analogo del GLP-2. In diversi studi preclinici, è stato dimostrato che teduglutide preserva l'integrità della mucosa promuovendo la riparazione e la normale crescita dell'intestino attraverso un incremento dell'altezza dei villi e della profondità delle cripte. **Effetti farmacodinamici** Analogamente al GLP-2, teduglutide è costituita da una catena di 33 aminoacidi con un aminoacido alanina in posizione due N-terminale sostituito da una glicina. La singola sostituzione aminoacidica rispetto al GLP-2 fisiologico comporta una resistenza alla degradazione *in vivo* da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV), con conseguente estensione dell'emivita. Teduglutide incrementa l'altezza dei villi e la profondità delle cripte dell'epitelio intestinale. Sulla base dei risultati degli studi preclinici (vedere paragrafi 4.4 e 5.3) e del meccanismo d'azione proposto con effetti trofici sulla mucosa intestinale, sembra esistere un rischio di innesco di neoplasie dell'intestino tenue e/o del colon. Gli studi clinici condotti non hanno potuto né escludere né confermare tale aumentato rischio. Si sono verificati alcuni casi di polipi benigni del colon-retto durante il corso delle sperimentazioni, tuttavia, la frequenza non è risultata aumentata rispetto ai pazienti trattati con placebo. In aggiunta alla necessità di una colonoscopia con rimozione dei polipi prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4), deve essere valutata per ciascun paziente la necessità di un programma di monitorag-

gio intensificato basato sulle caratteristiche del paziente (es. età e malattia di base, precedenti casi di polipi, ecc.). **Efficacia clinica Adulti** Teduglutide è stata studiata in 17 pazienti con SBS inseriti in cinque gruppi di trattamento che usavano dosi di 0,03, 0,10 o 0,15 mg/kg di teduglutide una volta al giorno, oppure 0,05 o 0,075 mg/kg due volte al giorno in uno studio di dose-ranging in aperto, multicentrico, della durata di 21 giorni. Il trattamento ha comportato un aumento dell'assorbimento gastrointestinale di liquidi di circa 750-1000 mL/die con miglioramenti dell'assorbimento di macronutrienti ed elettroliti, diminuzione della escrezione di fluidi e macronutrienti attraverso lo stomaco e le feci e incremento delle principali modificazioni strutturali e funzionali nella mucosa intestinale. Le modificazioni strutturali sono state di natura transitoria e sono ritornate ai livelli basali entro tre settimane dalla sospensione del trattamento. Nello studio pivotal di fase 3, in doppio cieco controllato verso placebo in pazienti con SBS che necessitavano di nutrizione parenterale, 43 pazienti sono stati randomizzati alla dose di 0,05 mg/kg/die di teduglutide e 43 pazienti al placebo per un massimo di 24 settimane. La percentuale di soggetti trattati con teduglutide che hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale dal 20% al 100% alle Settimane 20 e 24 è stata in modo statisticamente significativo diversa dal placebo (27 su 43 soggetti, 62,8% vs 13 su 43 pazienti, 30,2%, $p=0,002$). Il trattamento con teduglutide ha portato a una riduzione di 4,4 l/settimana del bisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 12,9 litri) rispetto a 2,3 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 13,2 litri) del trattamento con placebo per 24 settimane. Ventuno (21) pazienti trattati con teduglutide (48,8%) rispetto a 9 trattati con placebo (20,9%) hanno ottenuto almeno un giorno di riduzione nella somministrazione della nutrizione parenterale ($p=0,008$). Il novantasette per cento (97%) dei pazienti (37 dei 39 pazienti trattati con teduglutide) che hanno completato lo studio controllato verso placebo è stato arruolato in uno studio di estensione a lungo termine, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto 0,05 mg/kg di Revestive al giorno per un massimo di ulteriori 2 anni. In totale hanno partecipato a questo studio di estensione 88 pazienti, 39 dei quali trattati con placebo e 12 arruolati, ma non randomizzati, nel precedente studio; 65 degli 88 pazienti hanno completato lo studio di estensione. Si sono avute evidenze continue di risposta aumentata al trattamento fino a 2,5 anni in tutti i gruppi esposti a teduglutide in termini di riduzione del volume della nutrizione parenterale, guadagno di giorni aggiuntivi senza bisogno di nutrizione parenterale alla settimana e raggiungimento dell'interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale. Trenta (30) dei 43 pazienti trattati con teduglutide nello studio pivotal che sono entrati nello studio di estensione hanno completato un trattamento totale di 30 mesi. Tra di essi, 28 pazienti (93%) hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale del 20% o superiore. Tra i pazienti che hanno risposto al trattamento nello studio pivotal e che hanno completato lo studio di estensione, 21 pazienti su 22 (96%) hanno mantenuto la risposta a teduglutide dopo altri 2 anni di trattamento continuativo. La riduzione media della nutrizione parenterale ($n=30$) è stata di 7,55 l/settimana (una riduzione del 65,6% rispetto al basale). Dieci (10) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide per 30 mesi. I soggetti hanno continuato la terapia con teduglutide anche se non avevano più bisogno di nutrizione parenterale. Questi 10 soggetti avevano avuto bisogno di supporto nutrizionale parenterale per 1,2-15,5 anni e prima del trattamento con teduglutide avevano avuto bisogno di 3,5 l/settimana-13,4 l/settimana di supporto nutrizionale parenterale. Al termine dello studio, 21 (70%), 18 (60%) e 18 (60%) dei 30 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Dei 39 pazienti che hanno assunto placebo, 29 hanno

completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 3,11 l/settimana (un'ulteriore riduzione del 28,3%). Sedici (16, 55,2%) dei 29 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 14 (48,3%), 7 (24,1%) e 5 (17,2%) pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Due (2) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide. Dei 12 soggetti non randomizzati nello studio pivotal, 6 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 4,0 l/settimana (riduzione del 39,4% rispetto al basale, l'inizio dello studio di estensione) e 4 dei 6 pazienti che hanno completato lo studio (66,7%) hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 3 (50%), 2 (33%) e 2 (33%) dei pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Un soggetto ha interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide. In un altro studio di fase 3 in doppio cieco, controllato verso placebo su pazienti con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale, i pazienti hanno ricevuto una dose di 0,05 mg/kg/die (n = 35), una dose di 0,10 mg/kg/die (n = 32) di teduglutide o di placebo (n = 16) per un massimo di 24 settimane. L'analisi di efficacia primaria dei risultati dello studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con teduglutide 0,10 mg/kg/die ed il gruppo placebo, mentre la percentuale di soggetti trattati con teduglutide alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die che hanno ottenuto una riduzione almeno del 20% della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 è stata differente in modo statisticamente significativo rispetto al placebo (46% vs 6,3%, $p < 0,01$). Il trattamento con teduglutide ha determinato una riduzione di 2,5 l/settimana del fabbisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 9,6 litri) rispetto a 0,9 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 10,7 litri) nel gruppo trattato con placebo a 24 settimane. Il trattamento con teduglutide ha indotto una crescita dell'epitelio assorbente, incrementando in maniera significativa l'altezza dei villi nell'intestino tenue. Sessantacinque (65) pazienti sono stati inseriti in uno studio di follow-up sulla SBS per ulteriori 28 settimane di trattamento. I pazienti in trattamento con teduglutide hanno mantenuto la dose precedentemente assunta anche durante la fase di estensione, mentre i pazienti che assumevano placebo sono stati randomizzati al trattamento attivo in dose da 0,05 oppure 0,10 mg/kg/die. Il 75% dei pazienti che nello studio iniziale avevano raggiunto almeno un 20% di riduzione della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 ha confermato questo risultato con teduglutide dopo un periodo di trattamento continuato fino a 1 anno. La riduzione media del volume settimanale di nutrizione parenterale è stata di 4,9 l/settimana (52% di riduzione rispetto al basale) dopo un anno di trattamento continuato con teduglutide. Due (2) pazienti che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 24. Un ulteriore paziente ha potuto interrompere la nutrizione parenterale nello studio di follow-up. Popolazione pediatrica I dati di efficacia presentati sono derivati da 2 studi controllati in pazienti pediatrici di durata fino a 24 settimane. Questi studi hanno incluso 101 pazienti nelle seguenti fasce di età: 5 pazienti di 1-2 anni, 56 pazienti da 2 a <6 anni, 32 pazienti da 6 a <12 anni, 7 pazienti da 12 a <17 anni e 1 paziente da 17 a <18 anni. Nonostante la limitata dimensione del campione, che non ha consentito significativi confronti statistici, in tutte le fasce d'età sono state osservate riduzioni numeriche clinicamente significative del fabbisogno di supporto parenterale. Teduglutide è stata oggetto di uno studio clinico in aperto,

della durata di 12 settimane, in 42 soggetti pediatrici di età compresa tra 1 anno e 14 anni con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale. Gli obiettivi dello studio erano valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di teduglutide rispetto allo standard di cura. Tre (3) dosi di teduglutide, 0,0125 mg/kg/die (n = 8), 0,025 mg/kg/die (n = 14) e 0,05 mg/kg/die (n = 15), sono state studiate per 12 settimane. Cinque (5) soggetti sono stati arruolati in una coorte trattata con lo standard di cura. Interruzione completa della nutrizione parenterale Tre soggetti (3/15, 20%) che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 12. Dopo un periodo di washout di 4 settimane, due di questi pazienti hanno ripreso il supporto nutrizionale parenterale. Riduzione del volume di nutrizione parenterale Alla Settimana 12, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a -2,57 ($\pm 3,56$) l/settimana, in correlazione a una riduzione media di -39,11% ($\pm 40,79$), rispetto a 0,43 ($\pm 0,75$) l/settimana, in correlazione a un aumento del 7,38% ($\pm 12,76$) nella coorte trattata con lo standard di cura. Alla Settimana 16 (4 settimane dopo la fine del trattamento) riduzioni del volume di nutrizione parenterale rimanevano evidenti, ma inferiori a quelle osservate alla Settimana 12, quando i soggetti erano ancora trattati con teduglutide (riduzione media di -31,80% ($\pm 39,26$), rispetto a un aumento del 3,92% ($\pm 16,62$) nel gruppo dello standard di cura). Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale Alla Settimana 12, si è osservata una variazione media di -35,11% ($\pm 53,04$) rispetto al basale nel consumo di calorie assunte con la nutrizione parenterale, nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico. La variazione corrispondente nella coorte sottoposta allo standard di cura è stata del 4,31% ($\pm 5,36$). Alla Settimana 16, il consumo di calorie derivate dalla nutrizione parenterale è continuato a diminuire, con variazioni percentuali medie rispetto al basale di -39,15% ($\pm 39,08$), rispetto a -0,87% ($\pm 9,25$) per la coorte sottoposta allo standard di cura. Aumenti del volume di nutrizione enterale e delle calorie assunte per via enterale Sulla base dei dati prescritti, la variazione percentuale media rispetto al basale alla Settimana 12 del volume enterale, nella popolazione ITT, è stata pari a 25,82% ($\pm 41,59$), rispetto al 53,65% ($\pm 57,01$) nella coorte trattata con lo standard di cura. Il corrispondente aumento delle calorie assunte per via enterale è stato del 58,80% ($\pm 64,20$), rispetto al 57,02% ($\pm 55,25$) nella coorte trattata con lo standard di cura. Riduzione del tempo di infusione La riduzione media dal basale alla Settimana 12 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, nella popolazione ITT sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a -1,36 ($\pm 2,37$) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -24,49% ($\pm 42,46$). Non c'è stata nessuna variazione rispetto al basale nella coorte sottoposta allo standard di cura. Quattro soggetti (26,7%) trattati con la dose raccomandata di teduglutide hanno conseguito una riduzione di almeno tre giorni del fabbisogno di nutrizione parenterale. Alla Settimana 12, sulla base dei dati tratti dai diari personali, i soggetti hanno evidenziato riduzioni percentuali medie del 35,55% ($\pm 35,23$) ore per giorno rispetto al basale, corrispondenti a riduzioni delle ore/giorno di utilizzo della nutrizione parenterale di -4,18 ($\pm 4,08$), mentre i soggetti nella coorte sottoposta allo standard di cura hanno mostrato una variazione minima di questo parametro allo stesso punto di rilevazione temporale. Un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 24 settimane è stato condotto in 59 soggetti pediatrici di età da 1 a 17 anni dipendenti dal supporto nutrizionale parenterale. L'obiettivo era valutare la sicurezza/tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di teduglutide. Sono state studiate due dosi di teduglutide: 0,025 mg/kg/die (n = 24) e 0,05 mg/kg/die (n = 26); 9 soggetti sono stati arruolati nel braccio trattato con lo standard di cura. La randomizzazione è stata stratificata per

età tra i gruppi di dose. I risultati sotto riportati corrispondono alla popolazione ITT alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die. **Interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale** Tre (3) soggetti pediatrici del gruppo trattato con 0,05 mg/kg gruppo hanno raggiunto l'endpoint aggiuntivo di autonomia enterale entro la settimana 24. **Riduzione del volume di nutrizione parenterale** Sulla base dei dati derivati dai diari personali, 18 (69,2%) soggetti nel gruppo trattato con 0,05 mg/kg/die hanno conseguito l'endpoint primario di riduzione $\geq 20\%$ del volume di nutrizione parenterale/endovenosa alla fine del trattamento, rispetto al basale; nel braccio trattato con lo standard di cura, 1 (11,1%) soggetto ha raggiunto questo endpoint. Alla Settimana 24, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale, secondo i dati tratti dai diari personali, è stata pari a -23,30 ($\pm 17,50$) mL/kg/die, corrispondenti a -41,57% ($\pm 28,90$); la variazione media nel braccio trattato con lo standard di cura è stata pari a -6,03 ($\pm 4,5$) mL/kg/die, corrispondenti a -10,21% [$\pm 13,59$]. **Riduzione del tempo di infusione** Alla Settimana 24, vi è stata una riduzione del tempo di infusione pari a -3,03 ($\pm 3,84$) ore/giorno nel braccio trattato con 0,05 mg/kg/die, corrispondenti a una variazione percentuale di -26,09% ($\pm 36,14$). La variazione rispetto al basale nella coorte trattata con lo standard di cura è stata pari a -0,21 ($\pm 0,69$) ore/giorno (-1,75% [$\pm 5,89$]). La riduzione media dal basale alla Settimana 24 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, sulla base dei dati tratti dai diari personali, è stata pari a -1,34 ($\pm 2,24$) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -21,33% ($\pm 34,09$). Non vi è stata alcuna riduzione dei giorni di infusione parenterale/endovenosa alla settimana nel braccio trattato con lo standard di cura. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Revestive in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della SBS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche **Assorbimento** A tutte le dosi teduglutide è stata rapidamente assorbita dai siti di iniezione sottocutanea con livelli plasmatici massimi rilevabili approssimativamente 3-5 ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta di teduglutide per via sottocutanea è alta (88%). Non è stato osservato alcun accumulo di teduglutide a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee. **Distribuzione** A seguito di somministrazione sottocutanea, teduglutide ha un volume di distribuzione apparente di 26 litri nei pazienti con SBS. **Biotrasformazione** Il metabolismo di teduglutide non è completamente noto. Dal momento che teduglutide è un peptide, è probabile che segua il principale meccanismo per il metabolismo dei peptidi. **Eliminazione** Teduglutide ha una emivita terminale di eliminazione di circa 2 ore. Dopo somministrazione endovenosa la clearance plasmatica della teduglutide era di circa 127 mL/ora/kg, che equivale alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'eliminazione renale è stata confermata in uno studio di farmacocinetica in soggetti affetti da compromissione renale. Nessun accumulo di teduglutide è stato osservato a seguito di ripetute somministrazioni sottocutanee. **Linearità della dose** La velocità e l'entità dell'assorbimento di teduglutide sono proporzionali alla dose con dosi sottocutanee singole e ripetute fino a 20 mg. **Farmacocinetica in popolazioni speciali** **Popolazione pediatrica** Dopo la somministrazione sottocutanea, i modelli di farmacocinetica di popolazione hanno dimostrato una C_{max} di teduglutide simile in tutte le fasce d'età. Tuttavia, rispetto agli adulti, nei pazienti pediatrici da 1 a 17 anni di età sono state osservate una minore esposizione (AUC) e un'emivita più breve. Il profilo farmacocinetico di teduglutide in questa popolazione pediatrica, valutato dalla clearance e dal volume di distribuzione, è risultato diverso da quello osservato negli adulti dopo la correzione in base al peso corporeo. Nello specifico, la clearance diminuisce con l'aumentare dell'età da 1 anno all'età adulta. Non sono disponibili dati per i pazienti pe-

diatrici con compromissione renale da moderata a severa e malattia renale in fase terminale. **Sesso** Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti fra i due sessi. **Anziani** In uno studio di fase 1 nessuna differenza nella farmacocinetica di teduglutide è stata rilevata nei soggetti sani di età inferiore a 65 anni rispetto a soggetti di età superiore a 65 anni. L'esperienza in soggetti di 75 anni e oltre è limitata. **Compromissione epatica** In uno studio di fase 1 è stato studiato l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 20 mg. Le esposizioni massima e globale a teduglutide dopo singole dosi sottocutanee da 20 mg erano ridotte (del 10-15%) nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto a quelle dei corrispondenti controlli sani. **Compromissione renale** In uno studio di fase 1 è stato valutato l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 10 mg. Con un progressivo peggioramento della funzionalità renale e includendo malattia renale in fase terminale, i principali parametri farmacocinetici di teduglutide sono aumentati fino ad un fattore 2,6 (AUC_{inf}) e 2,1 (C_{max}) rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Negli studi di tossicità sub-cronica e cronica è stata osservata iperplasia in colecisti, dotti biliari epatici e dotti pancreatici. Queste osservazioni erano potenzialmente associate agli effetti farmacologici attesi per teduglutide e sono stati in varia misura reversibili entro un periodo di recupero di 8-13 settimane dopo somministrazione cronica. **Reazioni nella sede di iniezione** Negli studi preclinici, sono state rilevate gravi infiammazioni granulomatose associate alle sedi di iniezione. **Carcinogenesi/mutagenicità** Teduglutide è risultata negativa quando sottoposta a una serie standard di test per la genotossicità. In uno studio di carcinogenesi nel ratto, neoplasie benigne connesse al trattamento comprendevano tumori dell'epitelio dei dotti biliari nei maschi esposti a livelli plasmatici di teduglutide circa 32 volte e 155 volte più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata (incidenza rispettivamente di 1 su 44 e 4 su 48). Adenomi della mucosa digiunale sono stati riscontrati in 1 e 5 maschi su 50 esposti a livelli plasmatici di teduglutide circa 10 volte e 155 volte più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata. Inoltre, è stato osservato un adenocarcinoma digiunale in un ratto maschio trattato con la dose più bassa testata (margine di esposizione plasmatica animale: uomo pari a circa 10 volte). **Tossicità della riproduzione e dello sviluppo** Studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con teduglutide sono stati condotti in ratti e conigli a dosi di 0, 2, 10 e 50 mg/kg/die per via sottocutanea. Teduglutide non è risultata associata ad effetti su parametri di attività riproduttiva, *in utero* o parametri di sviluppo misurati in studi tesi a valutare la fertilità, lo sviluppo embrio-fetale e lo sviluppo pre- e post-natale. I dati di farmacocinetica hanno dimostrato che l'esposizione a teduglutide di feti di coniglio e cuccioli di ratto lattanti è risultata molto bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti **Polvere** L-istidina, Mannitolo, Sodio fosfato monoidrato, Disodio fosfato eptaidrato, Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH). **Solvente** Acqua per preparazioni iniettabili

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

6.3 Periodo di validità **Flaconcini integri** 4 anni. **Prodotto ricostituito** La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamen-

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Polvere Flaconcino da 3 mL (in vetro) con tappo in gomma (bromobutile) contenente 5 mg di teduglutide. Solvente Siringa preriempita (in vetro) con stantuffi (bromobutile) contenente 0,5 mL di solvente. Confezioni da 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita o da 28 flaconcini di polvere con 28 siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione La determinazione del numero di flaconcini necessari per la somministrazione di una dose deve essere basata sul peso di ciascun paziente e sulla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die. Ad ogni visita il medico deve pesare il paziente, determinare la dose giornaliera che deve essere somministrata fino alla visita successiva e informare di conseguenza il paziente. Le tabelle con i volumi da iniettare per la dose raccomandata in base al peso corporeo per gli adulti e per i pazienti pediatrici sono riportate al paragrafo 4.2. La siringa preriempita deve essere assemblata con un ago per la ricostituzione. La polvere nel flaconcino deve quindi essere sciolta aggiungendo tutto il solvente della siringa preriempita. Il flaconcino non deve essere agitato, ma può essere fatto rotolare tra i palmi delle mani e capovolto delicatamente una volta sola. Una volta che nel flaconcino si è formata una soluzione limpida incolore, la soluzione deve essere aspirata in una siringa per iniezioni da 1 mL (o in una siringa per iniezioni da 0,5 mL o più piccola per uso pediatrico) con scala ad intervalli di 0,02 mL o inferiori (non inclusa nella confezione). Se sono necessari due flaconcini, la procedura deve essere ripetuta per il secondo flaconcino e la soluzione aggiuntiva aspirata nella siringa da iniezione che contiene la soluzione del primo flaconcino. L'eventuale volume eccedente la dose prescritta in mL deve essere espulso ed eliminato. La soluzione deve essere iniettata per via sottocutanea in una zona pulita dell'addome, o se ciò non fosse possibile, nella coscia (vedere paragrafo 4.2 Modo di somministrazione) utilizzando un ago

sottile per iniezione sottocutanea. Istruzioni dettagliate sulla preparazione e l'iniezione di Revestive sono fornite nel foglio illustrativo. La soluzione non deve essere utilizzata se è torbida o contiene particelle visibili. Medicinale solo monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Tutti gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 agosto 2012

Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2020

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

Classe di rimborsabilità: H

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione dei centri ospedalieri specialistici individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. Specialisti: pediatra e gastroenterologo.

Prezzo al pubblico: € 28.248,97





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



Revestive[®] ▼
teduglutide