

REVESTIVE® (teduglutida)

REVESTIVE®

(teduglutida)

Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

1,25 mg

5 mg

REVESTIVE®
teduglutida

APRESENTAÇÃO

REVESTIVE 1,25 mg: embalagem com 28 frascos-ampola contendo 1,25 mg de pó liofilizado cada e 28 seringas preenchidas com 0,5 mL de diluente (água para injetáveis) cada.

REVESTIVE 5 mg: embalagem com 28 frascos-ampola contendo 5 mg de pó liofilizado cada e 28 seringas preenchidas com 0,5 mL de diluente (água para injetáveis) cada.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 4 MESES DE IDADE GESTACIONAL CORRIGIDA

COMPOSIÇÃO

REVESTIVE 1,25 mg

Cada frasco-ampola contém 1,25 mg de teduglutida na forma de pó liofilizado que, após reconstituição com 0,5 mL de água para injetáveis fornecida na seringa preenchida, resulta em até 0,38 mL de solução estéril reconstituída, contendo 0,95 mg de teduglutida, na concentração de 2,5 mg/mL.

REVESTIVE 5 mg

Cada frasco-ampola contém 5 mg de teduglutida na forma de pó liofilizado que, após reconstituição com 0,5 mL de água para injetáveis fornecida na seringa preenchida, resulta em até 0,38 mL de solução estéril reconstituída, contendo 3,8 mg de teduglutida, na concentração de 10 mg/mL.

Excipientes:

Pó liofilizado: L-histidina, manitol, fosfato de sódio monobásico monohidratado e fosfato de sódio dibásico heptahidratado.

1. INDICAÇÕES

REVESTIVE é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos a partir de 4 meses de idade gestacional corrigida com Síndrome do Intestino Curto (SIC), que são dependentes de suporte parenteral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em adultos¹

A evidência clínica da eficácia e segurança de REVESTIVE em pacientes adultos com Síndrome do Intestino Curto (SIC) é derivada de 2 ensaios randomizados controlados por placebo e seus ensaios de extensão correspondentes. Nestes estudos, 173 pacientes receberam REVESTIVE em doses de 0,05 mg/kg (n=134) ou 0,10 mg/kg (n=39), via administração subcutânea.

• CL0600-020²

A eficácia, segurança e tolerabilidade de REVESTIVE foi avaliada em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, multinacional, multicêntrico, em adultos com SIC que estavam dependentes do suporte de nutrição parenteral/intravenosa (NP/IV) há, no mínimo, 12 meses e com necessidade de NP/IV, 3 vezes por semana, no mínimo.

Durante 8 semanas (ou menos) antes da randomização, os investigadores otimizaram o volume de NP/IV de todos os indivíduos. A fase de otimização foi seguida por um período de 4 semanas a 8 semanas de estabilização do fluido. Os indivíduos foram então randomizados (1:1) para placebo (n=43) ou REVESTIVE 0,05 mg/kg/dia (n=43). O tratamento do estudo foi administrado por via subcutânea, uma vez por dia, durante 24 semanas. Os ajustes do volume de NP/IV (até 30% de redução) e as avaliações clínicas foram realizadas em 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi baseado em uma resposta clínica definida como redução de pelo menos 20% no volume semanal de NP/IV, a partir da linha basal (imediatamente antes da randomização) para ambas as semanas, 20 e 24. As variáveis de eficácia secundária incluíram a alteração absoluta da NP/IV e do número de indivíduos que interrompeu a NP/IV.

A idade média dos indivíduos foi de 50,3 anos. A duração média da dependência de NP/IV antes da inclusão foi de 6,25 anos (faixa de 1-25,8 anos). As razões mais comuns para a ressecção intestinal que levou à SIC foram doença vascular (34,1%, 29/85), doença de Crohn (21,2%, 18/85), e "outros" (21,2%, 18/85). O estoma estava presente em 44,7% (38/85) dos indivíduos, e o tipo mais comum foi jejunostomia/ileostomia (81,6%, 31/38). O comprimento médio do intestino delgado remanescente foi de 77,3±64,4 cm (faixa de: 5

a 343 cm). Não havia continuidade do cólon em 43,5% (37/85) dos indivíduos. No início do estudo, a média ($\pm$ SD) prescrita em dias por semana para infusão de NP/IV foi de 5,73 ($\pm$ 1,59) dias.

As percentagens dos que responderam no grupo de tratamento foram comparadas à população com intenção de tratar deste estudo, que foi definida como sendo todos os pacientes randomizados. Sessenta e três por cento (27/43) dos indivíduos tratados com REVESTIVE *versus* 30% (13/43) dos indivíduos tratados com placebo foram considerados respondedores ($p=0,002$).

Na semana 24, a redução média no volume semanal de NP/IV foi de 4,4 litros para indivíduos tratados com REVESTIVE (a partir da linha basal pré-tratamento de 12,9 litros) *versus* 2,3 litros para indivíduos tratados com placebo (a partir da linha basal pré-tratamento de 13,2 litros/semana) ($p<0,001$).

Vinte e um indivíduos do grupo REVESTIVE (53,8%) *versus* 9 do grupo placebo (23,1%) obtiveram pelo menos uma redução de um dia na necessidade do suporte de NP/IV.

As alterações médias a partir da linha basal no volume de NP/IV por visita estão apresentadas na Figura 1.

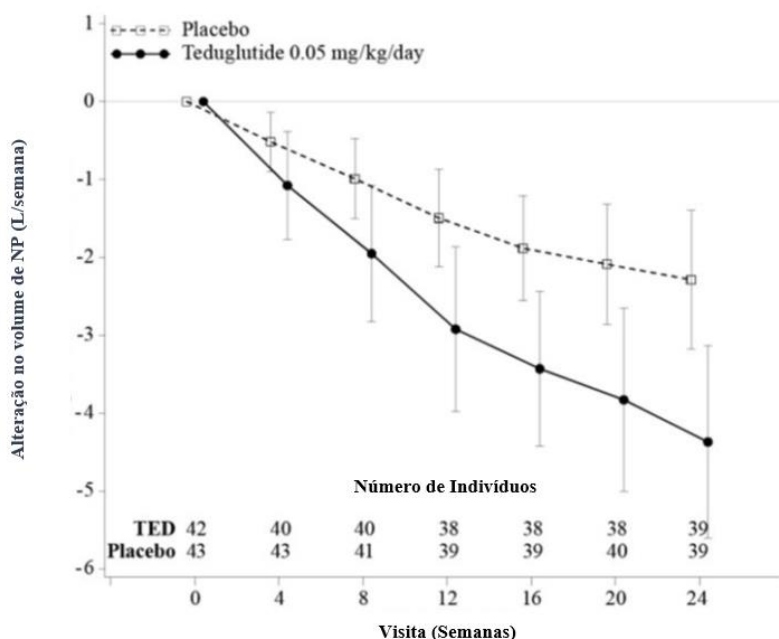


Figura 1: Alteração (CI $\pm$ 95%) no volume de NP/IV (L/semana)

• CL0600-021³

CL0600-021 foi um estudo de extensão aberta (*open-label*) do CL0600-020, de 2 anos, no qual 88 indivíduos receberam REVESTIVE 0,05 mg/kg/dia. Noventa e sete por cento (76/78) dos indivíduos que completaram o CL0600-020 foram eleitos para serem incluídos no CL0600-021 (37 receberam REVESTIVE; 39 receberam placebo). Um adicional de 12 indivíduos que entraram no CL0600-021 foi otimizado e estabilizado, mas não foi randomizado para o CL0600-020 devido ao término da fase de inclusão.

Todos os indivíduos incluídos no estudo receberam REVESTIVE na dose de 0,05 mg/kg/dia. Semelhante ao estudo CL0600-020, foram feitos ajustes graduais e protocolados de NP/IV de, pelo menos 10%, mas não mais do que 30%.

Exposição de 24 meses

Dos 39 indivíduos do grupo placebo do estudo CL0600-020 que entraram no CL0600-021, 29 completaram 24 meses de tratamento com REVESTIVE. A redução média da NP/IV foi de 3,11 L/semana (uma redução adicional de 28,3%) a partir do início do CL0600-021. Dezesesseis (55,2%) dos 29 que completaram o tratamento conseguiram uma redução de 20% ou mais do suporte parenteral. No final do estudo, 14 (48,3%), 7 (24,1%) e 5 (17,2%) indivíduos alcançaram uma redução de 1, 2, ou 3 dias por semana da necessidade do suporte de NP/IV, respectivamente. Em dois indivíduos, o suporte de NP/IV foi descontinuado gradualmente enquanto estavam recebendo REVESTIVE.

Dos 12 indivíduos que entraram diretamente no CL0600-021, 6 completaram 24 meses de tratamento com REVESTIVE. Efeitos semelhantes foram observados. Um dos seis indivíduos teve o suporte de NP/IV descontinuado gradualmente enquanto estava recebendo REVESTIVE.

Exposição de 30 meses

Trinta indivíduos do grupo REVESTIVE completaram um total de 30 meses de protocolo (tratamento do CL0600-020 seguido pelo CL0600-021). Destes, 28 indivíduos (93%) obtiveram uma redução de 20% ou mais do suporte parenteral. Dos que responderam no estudo CL0600-020 e que completaram 2 anos adicionais de tratamento contínuo com REVESTIVE, 96% (21/22) demonstraram durabilidade em manter as reduções do volume da NP/IV. A redução média na NP/IV (n=30) foi de 7,55 L/semana (uma redução de 65,6% do valor basal). Dez indivíduos tiveram o suporte da NP/IV suspenso, de forma gradual, durante o tratamento com REVESTIVE por 30 meses, e foram mantidos com REVESTIVE, mesmo não necessitando mais do aporte da NP/IV. Estes 10 indivíduos tinham necessitado suporte de NP/IV por 1,2 a 15,5 anos e, antes de REVESTIVE, tinham necessitado NP/IV entre 3,5 L/semana e 13,4 L/semana. No final do estudo, 21 (70%), 18 (60%) e 18 (60%) dos 30 que completaram o protocolo conseguiram uma redução de pelo menos 1, 2, ou 3 dias por semana, no suporte de NP/IV, respectivamente.

- **CL0600-004⁴**

O CL0600-004 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos com três braços, multinacional, em adultos com Síndrome do Intestino Curto, que eram dependentes de suporte de nutrição parenteral/intravenosa (NP/IV) por, no mínimo, 12 meses e NP/IV requerida pelo menos 3 vezes por semana.

Após um período de estabilização e otimização semelhante ao CL0600-020, os indivíduos foram randomizados para receber por 24 semanas um dos seguintes regimes de tratamento: REVESTIVE 0,05 mg/kg/dia (n=35), REVESTIVE 0,10 mg/kg/dia (n=33), ou placebo (n=16).

O desfecho primário de eficácia foi avaliado por meio de uma escala de pontuação em categorias que contemplou tanto a intensidade (redução de $\geq 20\%$ da linha basal no volume semanal da NP/IV) como a duração (16 a 20 semanas e 20 a 24 semanas) da resposta no final do período de 24 semanas. O principal desfecho secundário de eficácia foi a taxa de resposta (pelo menos uma redução de 20% da linha basal no volume semanal de NP/IV para ambas as semanas, 20 e 24).

O desfecho primário de eficácia não atingiu significância estatística para a dose elevada (0,10 mg/kg/dia). Para o desfecho secundário, houve resposta de 46% dos indivíduos do grupo REVESTIVE 0,05 mg/kg/dia *versus* 6% do grupo placebo. Os indivíduos do grupo REVESTIVE, em ambos os níveis de dose, tiveram uma redução de 2,5 L/semana quanto à necessidade de suporte parenteral *versus* 0,9 L/semana no grupo placebo, em 24 semanas. Dois indivíduos no grupo de dose de REVESTIVE 0,05 mg/kg/dia tiveram o suporte parenteral descontinuado gradualmente na semana 24.

- **CL0600-005^{5, 6}**

CL0600-005 foi um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, extensão não controlada do CL0600-004, no qual 65 indivíduos do CL0600-004 receberam REVESTIVE por um adicional de até 28 semanas de tratamento. Dos que responderam no CL0600-004 e que foram incluídos no CL0600-005, um total de 75% demonstrou durabilidade na manutenção das reduções no volume de NP/IV após um ano de tratamento. No grupo que utilizou a dose de REVESTIVE 0,05 mg/kg/dia, obteve-se uma redução de 20% ou superior de suporte parenteral em 68% (17/25) dos indivíduos. A redução média do volume semanal de NP/IV foi 4,9 L/semana (redução de 52% da linha basal do estudo inicial) após um ano de tratamento contínuo com REVESTIVE. Os indivíduos que haviam descontinuado gradualmente e completamente o suporte de NP/IV no CL0600-004 se mantiveram sem o suporte parenteral durante o CL0600-005.⁶ Durante o CL0600-005, mais um indivíduo do CL0600-005 descontinuou gradualmente o suporte parenteral.

Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos⁷

A evidência clínica da eficácia e segurança de REVESTIVE em pacientes pediátricos com Síndrome do Intestino Curto (SIC) é derivada de 3 ensaios controlados e 4 ensaios não controlados (incluindo 3 ensaios de extensão)¹.

Esses ensaios incluíram 105 pacientes pediátricos tratados com REVESTIVE nos seguintes grupos: 7 indivíduos (4 meses e <1 ano de idade gestacional corrigida.), 6 indivíduos (de 1 ano a menos de 2 anos), 84 indivíduos (de 2 anos a menos de 12 anos) e 8 indivíduos (de 12 anos a menos de 18 anos)⁶. Os resultados da modelagem farmacocinética sustentam a dose recomendada de 0,05 mg/kg diariamente (veja a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Os dados de segurança de longo prazo da teduglutida em pacientes pediátricos permanecem limitados. Embora os dados disponíveis demonstrem um perfil de segurança consistente com aquele observado em crianças a partir de um ano de idade e adultos com Síndrome do Intestino Curto, a experiência clínica ainda é limitada, especialmente em lactentes entre 4 meses e <1 ano de idade gestacional corrigida. Portanto, pacientes dessa faixa etária devem ser acompanhados cuidadosamente durante o tratamento.

A duração total da exposição foi de ≤ 12 semanas para 9 indivíduos (8,6%), 12 a ≤ 24 semanas para 16 indivíduos (15,2%), 24 a ≤ 48 semanas para 9 indivíduos (8,6%), 48 a ≤ 96 semanas para 29 indivíduos (27,6%), 96 a ≤ 144 semanas para 27 indivíduos (25,7%) e 144 a ≤ 192 semanas para 15 indivíduos (14,3%)⁶. As reações adversas observadas nesses estudos em indivíduos pediátricos que receberam REVESTIVE foram semelhantes às observadas na população adulta.

ⁱ Data de corte SHP633-305: 15 de abril de 2020 para crianças e 14 de julho de 2020 para bebês.

- **TED-C14-006⁸**

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, de 24 semanas foi conduzido em 59 indivíduos pediátricos de 1 ano a 17 anos de idade, dependentes de suporte parenteral. O objetivo foi avaliar a segurança/tolerância, a farmacocinética e a eficácia do REVESTIVE. Os indivíduos optaram por receber REVESTIVE ou o padrão de tratamento (SOC). Os indivíduos do grupo de tratamento com REVESTIVE foram randomizados, de forma duplo-cega, a 0,025 mg/kg/dia (n=24) ou 0,05 mg/kg/dia (n=26), enquanto 9 indivíduos foram admitidos no grupo do SOC. A randomização para o grupo dose do REVESTIVE foi estratificada por idade. Os resultados descritos abaixo correspondem aos dados diários dos indivíduos na população ITT, na dose recomendada de 0,05 mg/kg, SC, uma vez ao dia.

Redução do volume do suporte parenteral

O *endpoint* primário foi uma redução mínima no volume do suporte parenteral de 20% do basal até o final do tratamento. Com base nos dados diários dos indivíduos, 18 (69,2%) indivíduos no grupo de 0,05 mg/kg/dia atingiram o *endpoint* primário. No grupo do SOC, 1 (11,1%) indivíduo atingiu este *endpoint*. A alteração média do volume do suporte parenteral, desde o basal na semana 24, no grupo da dose de 0,05 mg/kg foi de -23,3 ($\pm 17,50$) mL/kg/dia (-41,6% [$\pm 28,90\%$]). A alteração correspondente no grupo do SOC foi de -6,0 ($\pm 4,5$) mL/kg/dia (-10,2% [$\pm 13,59\%$]).

Redução do tempo de infusão

Com base nos dados dos diários dos indivíduos, a alteração média, em relação ao basal, no número de dias/semana de infusão de suporte parenteral na semana 24, no grupo de dose de 0,05 mg/kg foi de -1,3 ($\pm 2,24$) dias/semana (-21,3% [$\pm 34,9\%$]). Não houve redução nos dias/semana de infusão de suporte parenteral no grupo do SOC.

A alteração média, em relação ao basal, no número de horas/dia de infusão de suporte parenteral na semana 24, no grupo de dose de 0,05 mg/kg foi de -3,0 ($\pm 3,84$) horas/dia (-26,1% [$\pm 36,14\%$]). A alteração correspondente na coorte do SOC foi de -0,2 ($\pm 0,69$) horas/dia (-1,8% [$\pm 5,89\%$]).

Autonomia enteral

Três (3) indivíduos no grupo de 0,05 mg/kg atingiram autonomia enteral até a semana 24.

- **SHP633-304⁹**

O SHP633-304 foi um estudo de extensão prospectivo, aberto, de segurança e eficácia em longo prazo do REVESTIVE nos indivíduos pediátricos com SIC que concluíram o estudo principal TED-C14-006. Os indivíduos elegíveis para o tratamento com REVESTIVE receberam uma dose de 0,05 mg/kg, SC, uma vez ao dia, por períodos de tratamento de 24 semanas, seguidos por períodos de acompanhamento de 4 semanas, para avaliar a necessidade de tratamento adicional com REVESTIVE.

Um total de 61 indivíduos foram triados e incluídos, sendo 50 indivíduos que haviam recebido teduglutida tanto no estudo principal quanto nesta extensão (grupo TED/TED), 7 pacientes que nunca haviam recebido teduglutida (grupo NTT/NTT), 3 pacientes que não receberam teduglutida no estudo principal, mas que receberam teduglutida neste estudo de extensão (grupo NTT/TED), e 1 que recebeu teduglutida no estudo principal, mas que não recebeu teduglutida neste estudo de extensão (grupo TED/NTT).

A maioria dos indivíduos (77,0%) completou o estudo. Onze indivíduos (18,0%) descontinuaram precocemente o tratamento devido à transferência do medicamento do estudo para o produto comercial e dois indivíduos (4,0%) morreram durante o estudo por outras causas não relacionadas ao tratamento com teduglutida.

No grupo TED/TED, todos os 50 indivíduos iniciaram o tratamento com teduglutida no Ciclo 1, 41 no Ciclo 2, 33 no Ciclo 3, 27 no Ciclo 4, 20 no Ciclo 5 e 3 no Ciclo 6.

Dos 7 indivíduos do grupo NTT/NTT, 5 entraram nas visitas NT1 a NT3, 4 entraram em NT4 e NT5, 5 entraram em NT6 a NT9 e 1 entrou em NT10 a NT14.

Foi decidido que os principais resultados de eficácia se concentrariam nos dados de diário até o final do tratamento (EOT) nos grupos TED/TED (Ciclo 4) vs. NTT/NTT (Visita NT8), aproximadamente 2 anos após a participação neste estudo de extensão.

Redução de pelo menos 20% no volume de suporte parenteral

No grupo TED/TED, 23 de 50 indivíduos (46,0%) no Ciclo 1, dia 1, e 20 de 27 indivíduos (74,1%) no Ciclo 4 (EOT) apresentaram redução de pelo menos 20% no volume de suporte parenteral em comparação ao valor basal do estudo principal.

No grupo NTT/NTT, 1 de 6 indivíduos (16,7%) em NT1 e 2 de 5 indivíduos (40,0%) em NT8 apresentaram redução de pelo menos 20% no volume de suporte parenteral em relação ao valor basal do estudo principal.

Redução do volume do suporte parenteral

Reduções clinicamente significativas no volume de suporte parenteral foram observadas no grupo TED/TED, enquanto mudanças menores foram registradas no grupo NTT/NTT.

No grupo TED/TED, a variação média no volume de suporte parenteral registrado em diário no Ciclo 1, dia 1 foi de $-19,36 \pm 18,343$ mL/kg/dia em relação ao valor basal do estudo principal ($64,07 \pm 31,993$ mL/kg/dia), correspondendo a uma variação percentual média de $-35,22 \pm 31,724\%$. No Ciclo 4 (EOT), a variação média foi de $-32,61 \pm 24,639$ mL/kg/dia, ou $-51,28 \pm 36,364\%$.

No grupo NTT/NTT, em NT1, a variação média no volume de suporte parenteral foi de $-5,48 \pm 7,277$ mL/kg/dia em relação ao valor basal do estudo principal ($61,97 \pm 23,552$ mL/kg/dia), correspondendo a $-13,08 \pm 21,323\%$. Em NT8, a variação média foi de $-13,04 \pm 13,280$ mL/kg/dia, ou $-28,35 \pm 41,860\%$.

Redução do tempo de infusão

O tratamento com teduglutida foi associado a reduções clinicamente significativas no número de dias/semana e nas horas/dia de infusão de suporte parenteral, enquanto mudanças menores foram observadas no grupo NTT/NTT.

No grupo TED/TED, a variação média registrada em diário no Ciclo 1, dia 1 foi de $-1,05 \pm 1,897$ dias/semana ($-18,44 \pm 33,726\%$) em relação ao valor basal do estudo principal ($6,64 \pm 0,872$ dias/semana). No Ciclo 4 (EOT), a variação média foi de $-2,36 \pm 2,956$ dias/semana ($-34,66 \pm 44,475\%$).

Autonomia enteral

No grupo TED/TED, 12 indivíduos (24,0%) alcançaram autonomia enteral durante diferentes ciclos, assim como 1 indivíduo (14,3%) no grupo NTT/NTT. Uma vez alcançada, a autonomia enteral foi mantida até o final do estudo em todos os casos, exceto em um.

• **TED-C13-003^{10, 11}**

REVESTIVE foi estudado em um estudo clínico aberto, de 12 semanas, em 42 indivíduos pediátricos, de 1 ano a 14 anos de idade, com SIC, dependentes do suporte parenteral. Os objetivos do estudo foram avaliar o perfil farmacocinético, a segurança, a tolerância e a farmacodinâmica/eficácia do REVESTIVE, em comparação ao SOC. Três doses de REVESTIVE, 0,0125 mg/kg/dia (n=8), 0,025 mg/kg/dia (n=14) e 0,05 mg/kg/dia (n=15), foram investigadas por 12 semanas. Cinco indivíduos foram admitidos em uma coorte de SOC. Os dados pediátricos descritos abaixo correspondem aos dados dos diários ou prescrições de suporte parenteral para os indivíduos que receberam a dose recomendada de 0,05 mg/kg/dia.

Redução do volume do suporte parenteral

Desde a visita basal até à semana 12, na população ITT, 7/15 (46,7%) indivíduos no grupo da dose de 0,05 mg/kg atingiram, pelo menos, uma redução de 20% no volume do suporte parenteral, em comparação a nenhum indivíduo no grupo SOC (com base nos dados dos diários dos indivíduos).

Com base nos dados dos diários dos indivíduos, a alteração média do volume de suporte parenteral do basal até a semana 12, no grupo da dose de 0,05 mg/kg, foi de $-23,5 (\pm 15,21)$ mL/kg/dia ($-42,3\% [\pm 33,15\%]$). A alteração correspondente na coorte do SOC foi de $+4,0 (\pm 9,00)$ mL/kg/dia ($+5,1\% [\pm 11,43\%]$).¹⁰

Redução do tempo de infusão

Com base nos dados dos diários dos indivíduos, a alteração média, desde o basal, nos dias/semana de infusão de suporte parenteral na semana 12, no grupo da dose de 0,05 mg/kg foi de $-1,3 (\pm 2,08)$ dias/semana ($-23,6\% [\pm 38,28\%]$). Não houve nenhuma redução correspondente na coorte do SOC. Três indivíduos (20,0%) na dose recomendada de REVESTIVE atingiram uma redução de, pelo menos, 3 dias/semana.

Com base nos dados dos diários dos indivíduos, a alteração média, desde o basal, nas horas/dia de suporte parenteral na semana 12, no grupo da dose de 0,05 mg/kg foi de $-4,2 (\pm 4,08)$ horas/dia ($-35,6\% [\pm 35,23\%]$). Os indivíduos da coorte do SOC apresentaram uma alteração mínima nas horas/dia de suporte parenteral.

Autonomia enteral

Com base nos dados dos diários dos indivíduos e da prescrição médica, 1 indivíduo na dose recomendada de 0,005 mg/kg/dia de REVESTIVE alcançou autonomia enteral no final do tratamento. As prescrições de suporte parenteral também foram descontinuadas, até o final do tratamento, para 2 indivíduos adicionais, no grupo de 0,05 mg/kg/dia.

- **SHP633-303¹²**

O SHP633-303 foi um estudo de extensão aberto, retrospectivo e prospectivo, de segurança e eficácia em longo prazo do REVESTIVE em indivíduos pediátricos com SIC, que concluíram o estudo principal TED-C13-003. Os dados retrospectivos foram coletados a partir do momento em que os indivíduos concluíram o estudo principal até o momento de sua admissão no período prospectivo do estudo SHP633-303. No período prospectivo do estudo, os indivíduos receberam tratamento adicional com REVESTIVE no caso de deterioração ou estabilização da necessidade de suporte parenteral após a descontinuação do tratamento prévio com REVESTIVE. Os indivíduos elegíveis para o tratamento receberam uma dose de 0,05 mg/kg, SC, uma vez ao dia, por períodos de tratamento de 24 semanas, seguidos por períodos de acompanhamento de 4 semanas, para avaliar a necessidade de tratamento adicional com REVESTIVE.

Durante o período retrospectivo, 5 indivíduos receberam REVESTIVE por uma duração média de 42,9 semanas. Com base em dados das prescrições médicas, a administração a longo prazo de REVESTIVE foi associada, temporariamente, a reduções no volume, calorias, dias/semana e horas/dia prescritos do suporte parenteral. A autonomia enteral foi alcançada por 2 (40%) destes indivíduos. Foram observadas alterações mínimas nos valores médios desses parâmetros entre os 24 indivíduos que não receberam tratamento com REVESTIVE durante o período de acompanhamento retrospectivo de 2,4 a 3,3 anos.

No momento do corte dos dados, dos 24 indivíduos que foram tratados no estudo principal e incluídos no estudo de extensão, 16 indivíduos haviam recebido REVESTIVE durante o período prospectivo. Com base nos dados dos diários dos indivíduos, 10 (62,5%) destes indivíduos atingiram uma redução mínima de 20% no volume de suporte parenteral do basal do estudo central até o final do tratamento durante o primeiro período de tratamento de 24 semanas no estudo de extensão.

Seis (6) dos 13 (46,2%) indivíduos que concluíram o primeiro período de tratamento de 24 semanas exigiram a retomada do REVESTIVE antes do final do primeiro período de acompanhamento de 4 semanas devido à deterioração do estado nutricional.

Dados prospectivos

Dos 19 indivíduos do grupo TED/TED, 19 completaram o tratamento com teduglutida no Ciclo 1, 17 no Ciclo 2, 14 no Ciclo 3, 13 no Ciclo 4, 8 no Ciclo 5 e 5 no Ciclo 6.

Dos 5 indivíduos do grupo TED/NTT, 2 completaram NT1, 4 completaram NT2 a NT7, 3 completaram NT8, 4 completaram NT9 e 2 completaram NT10. Um ciclo de tratamento corresponde a um período de 24 semanas de uso de teduglutida, enquanto um período NT corresponde a 12 semanas sem tratamento.

Reduções por marcos do volume de suporte parenteral

Durante os ciclos de tratamento, no Ciclo 1, dia 1 (C1D1), 8 de 19 indivíduos (42,1%) do grupo TED/TED apresentaram pelo menos 20% de redução no volume médio de suporte parenteral registrado em diário; no final do Ciclo 4 (C4EOT), esse percentual aumentou para 9 de 13 indivíduos (69,2%). Esse mesmo padrão foi observado nos marcos de 50% e 75% de redução: $\geq 50\%$ de redução: 5,3% em C1D1 e 69,2% em C4EOT; $\geq 75\%$ de redução: 5,3% em C1D1 e 38,5% em C4EOT.

Os indivíduos do grupo TED/NTT que não receberam teduglutida no estudo de extensão mantiveram percentuais estáveis de pacientes com redução de pelo menos 20% no volume de suporte parenteral, do NT1 ao NT9.

Redução do volume de suporte parenteral

No grupo TED/TED, o volume médio diário de suporte parenteral reduziu já no primeiro ciclo, com tendência de redução progressiva ao longo dos ciclos subsequentes. A partir de um valor basal médio do estudo principal de 64,41 mL/kg/dia, o volume médio foi reduzido em 11,12 mL/kg/dia (11,18%) em C1D1; ao final do Ciclo 4 (C4EOT), a redução média foi de 40,10 mL/kg/dia, correspondendo a 62,92%.

Nos participantes do grupo TED/NTT que não receberam teduglutida, foi observada uma redução média de 25,91 mL/kg/dia (50,36%) em NT2, mantida de forma consistente e inalterada de NT2 a NT10.

Redução do tempo de infusão

Com base nos diários dos participantes, entre os sujeitos do grupo TED/TED que apresentaram pelo menos 20% de redução no suporte parenteral, o tempo médio de infusão de suporte parenteral foi reduzido de 12,50 para 7,86 horas/dia (-36,21%) no C1EOT. Houve tendência de redução adicional nos ciclos subsequentes, atingindo 4,19 horas/dia (-65,60%) no C4EOT.

Ainda com base nos diários, o tempo médio de infusão de suporte parenteral em dias/semana foi reduzido de 6,53 para 5,69 dias/semana (-12,47%) no C1EOT, com redução progressiva até 2,89 dias/semana (-56,51%) no C4EOT.

Autonomia enteral

Entre os 19 indivíduos do grupo TED/TED, 1 (5,3%) alcançou autonomia enteral no C1EOT. No C4EOT, 5 de 13 indivíduos (38,5%) alcançaram autonomia enteral.

- **SHP633-302¹³**

O estudo SHP633-302 foi um estudo aberto de 24 semanas para avaliação da segurança, eficácia, farmacodinâmica e farmacocinética de REVESTIVE em pacientes pediátricos japoneses, com idades entre 4 meses e 15 anos, com Síndrome do Intestino Curto (SIC) dependentes de suporte parenteral. Foram incluídos dois lactentes com idade gestacional corrigida entre 4 e <12 meses e oito crianças. Uma criança descontinuou o tratamento devido a um evento adverso (EA), e todos os demais participantes completaram o estudo de 28 semanas. Alterações nos kits auxiliares e no treinamento para administração do medicamento em estudo foram implementadas na emenda 3 do protocolo. Portanto, os principais resultados focaram nas 6 crianças e 2 lactentes incluídos após a emenda 3 do protocolo. Os resultados de eficácia foram apresentados com base nos dados dos diários dos participantes, considerados uma medida mais representativa do que os dados prescritos pelo investigador.

Redução do volume de suporte parenteral

Nas 6 crianças incluídas após a emenda 3, observou-se uma redução progressiva no volume de suporte parenteral durante o período de tratamento de 24 semanas. A variação média no volume de suporte parenteral ao final do tratamento (EOT) foi de $-14,5 \pm 8,03$ mL/kg/dia ($-35,7 \pm 33,18\%$) em relação ao valor basal de $52,9 \pm 26,97$ mL/kg/dia. A variação média no volume de suporte parenteral ao final do estudo (EOS), em relação ao EOT, foi de $4,4 \pm 7,99$ mL/kg/dia, correspondendo a uma variação percentual média de $12,8 \pm 23,02\%$. Durante o período de acompanhamento de 4 semanas, houve um leve aumento na necessidade de suporte parenteral, sugerindo que os efeitos farmacodinâmicos do teduglutida estavam diminuindo. Reduções clinicamente significativas no volume de suporte parenteral foram observadas em 1 dos 2 lactentes. A variação média no volume de suporte parenteral ao EOT foi de $-26,2 \pm 13,61$ mL/kg/dia ($-26,7 \pm 15,14\%$) em relação ao valor basal de $99,7 \pm 5,56$ mL/kg/dia.

Redução $\geq 20\%$ no volume de suporte parenteral

Entre as crianças incluídas após a emenda 3 do protocolo, 4 (66,7%) apresentaram redução de pelo menos 20% no volume de suporte parenteral normalizado por peso ao final do tratamento (EOT), e 3 mantiveram essa redução durante o período de acompanhamento. Entre os lactentes, uma redução de pelo menos 20% no volume de suporte parenteral foi registrada em 1 lactente durante o tratamento com teduglutida.

Desmame Completo (autonomia enteral)

Um participante, menino de 11 anos, atingiu autonomia enteral na Semana 12, mantendo essa condição até o final do estudo. Nenhum outro participante atingiu autonomia enteral durante o estudo.

Redução do tempo de infusão

Nas crianças incluídas após a emenda 3, a variação média no tempo diário de uso de suporte parenteral ao EOT, em relação ao valor basal de $15,8 \pm 6,08$ horas/dia, foi de $-2,8 \pm 4,67$ horas/dia ($-24,2 \pm 38,78\%$). Essa redução foi mantida durante o período de acompanhamento de 4 semanas, com variação média de $-2,8 \pm 4,62$ horas/dia ($-23,7 \pm 38,49\%$) na Semana 28 (EOS) em relação ao basal. Não houve alteração no tempo diário de uso de suporte parenteral nos lactentes.

- **SHP633-301¹⁴**

O estudo SHP633-301 foi um estudo randomizado, aberto, de 24 semanas para avaliação da segurança, eficácia e farmacocinética de REVESTIVE em lactentes de 4 a 12 meses com SIC dependentes de suporte parenteral. Um total de 13 participantes foram triados e 10 randomizados: 5 no grupo teduglutida (TED) e 5 no grupo padrão de cuidado (SOC). Todos os 5 participantes do grupo TED receberam o medicamento em estudo; 4 completaram o tratamento até a Semana 24 e 1 interrompeu o tratamento no Dia 75. Quatro participantes completaram o estudo e 1 descontinuou o acompanhamento após atender a vários critérios de escape e foi incluído no estudo de extensão. Dos 5 participantes do grupo SOC, 4 completaram a Semana 24 e o estudo, e 1 descontinuou na visita da Semana 6 por decisão dos pais/responsáveis.

Redução $\geq 20\%$ do volume de suporte parenteral

Com base nos dados dos diários dos participantes, 3 (60,0%) do grupo TED e 1 (20,0%) do grupo SOC apresentaram redução de pelo menos 20% no volume de suporte parenteral ao EOT em relação ao basal (2 participantes do grupo SOC tiveram dados ausentes). Com base nos dados prescritos, 3 (60,0%) participantes de cada grupo apresentaram redução $\geq 20\%$ no volume de suporte parenteral ao EOT.

Redução do volume de suporte parenteral

Com base nos dados dos diários, a variação média no volume de suporte parenteral ao EOT em relação ao basal de $95,3 \pm 45,93$ mL/kg/dia foi de $-21,5 \pm 28,91$ mL/kg/dia ($-24,8 \pm 34,72\%$) no grupo TED. No grupo

SOC, a variação média foi de $-9,5 \pm 7,50$ mL/kg/dia ($-16,8 \pm 16,39\%$) a partir de um basal de $70,9 \pm 14,44$ mL/kg/dia. As variações com base nos dados prescritos foram consistentes com os dados dos diários.

Redução do tempo de infusão

Com base nos dados dos diários, a variação média no número de dias por semana de uso de suporte parenteral no grupo TED foi de $-1,9 \pm 2,01$ dias/semana ($-28,5 \pm 30,05\%$) a partir de um basal de $6,7 \pm 0,45$ dias/semana. No grupo SOC, o número médio de dias por semana foi de $7,0 \pm 0,00$, sem alteração ao EOT. Com base nos dados dos diários, a variação média nas horas diárias de uso de suporte parenteral no grupo TED foi de $-3,1 \pm 3,31$ horas ($-28,9 \pm 30,61\%$) a partir de um basal de $11,2 \pm 0,79$ horas. No grupo SOC, a variação foi de $-0,3 \pm 0,63$ horas ($-1,9 \pm 4,59\%$) a partir de um basal de $13,0 \pm 1,47$ horas.

Desmame Completo de suporte parenteral

Nenhum participante atingiu autonomia enteral.

• **SHP633-305¹⁵**

O estudo SHP633-305 foi um estudo prospectivo, aberto, de longo prazo para avaliação da segurança e eficácia de REVESTIVE em pacientes pediátricos japoneses com SIC que completaram o estudo SHP633-302. Este relatório clínico interino descreve a análise de todos os dados até as datas de corte de dados de 15 de abril de 2020 (crianças) e 14 de julho de 2020 (lactentes), com pelo menos 6 meses de acompanhamento no estudo de extensão. Um total de 9 participantes (7 crianças e 2 lactentes) foram incluídos no estudo de extensão. Dentre as 7 crianças, 6 foram incluídas após a emenda 2 do protocolo, que trouxe alterações nos kits auxiliares e no processo de treinamento para administração do medicamento em estudo. Entre essas 6 crianças pós-emenda, uma optou por participar do estudo sem receber o medicamento. Por esse motivo, os dados de eficácia das crianças incluídas após a emenda 2 foram analisados separadamente. Os resultados interinos de eficácia aqui apresentados focam nos dados dos diários dos participantes, considerados uma medida mais representativa de eficácia do que os dados prescritos, para os participantes pós-emenda que receberam teduglutida no período de extensão (n=5 crianças e n=2 lactentes).

Redução no volume de suporte parenteral

Nas crianças incluídas após a emenda do protocolo, observou-se uma redução progressiva no volume de PS durante o período de tratamento de 24 semanas. A redução média no volume de PS no Ciclo 1, com base nos dados dos diários dos participantes ao final do tratamento (EOT), foi de $-19,6 \pm 12,24$ mL/kg/dia ($-42,1 \pm 38,37\%$) em relação ao valor basal de $52,9 \pm 26,97$ mL/kg/dia. A redução média no volume de PS na Semana 28 do Ciclo 1 foi de $-39,8 \pm 41,79\%$, sugerindo que a redução foi majoritariamente mantida durante o período de acompanhamento de 4 semanas sem tratamento, entre o EOT e a Semana 28. Ao final do tratamento nos ciclos subsequentes, observou-se aumento na eficácia da teduglutida: a redução no volume de PS foi de $-56,4 \pm 31,84\%$ no Ciclo 2 e $-46,7\%$ no Ciclo 3.

Reduções clinicamente significativas no volume de PS foram observadas em ambos os lactentes. No Ciclo 1, a redução média no volume de PS ao EOT foi de $-31,9 \pm 16,24$ mL/kg/dia ($-32,5 \pm 18,10\%$) em relação ao valor basal de $99,7 \pm 5,56$ mL/kg/dia, com base nos dados dos diários.

Redução $\geq 20\%$ no volume de suporte parenteral

Entre as crianças pós-emenda, 2 (40%) participantes apresentaram redução de pelo menos 20% no volume de PS normalizado por peso, com base nos dados dos diários, já no Dia 1 do Ciclo 1. Esse número aumentou para 3 (60%) conforme as visitas progrediram, sendo mantido até o EOT e durante o período de acompanhamento. Com base nos dados dos diários, uma redução de pelo menos 20% no volume de PS foi registrada em 1 (50%) lactente no Dia 1 do Ciclo 1, sendo mantida até o EOT do Ciclo 1.

Autonomia Enteral

Dois participantes do grupo de crianças atingiram autonomia enteral. Um deles alcançou essa condição no estudo principal e a manteve sem tratamento com teduglutida durante o estudo de extensão; o outro atingiu autonomia enteral na Semana 4 do Ciclo 1 e manteve até a Semana 12 do Ciclo 2. Nenhum lactente atingiu autonomia enteral até a data de corte dos dados.

Referências bibliográficas

1. Teduglutide Module 2.5, Clinical Overview, v4.0, 10Nov2014, sections 4 and 5.
2. Teduglutide Clinical Study Report CL0600-020. A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome. v1.0, 12Jul2011.
3. Teduglutide Clinical Study Report CL0600-021. A long-term, Open-label Study with Teduglutide for Subjects with Parenteral Nutrition Dependent Short Bowel Syndrome. v1.0, 01Aug2013.
4. Teduglutide Clinical Study Report CL0600-004. A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome. v2.0, 23Nov2010.

5. Teduglutide Clinical Study Report CL0600-005. A Study of the Safety and Efficacy of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome who Completed Protocol CL0600-004. v2.0, 23Nov2010.
6. Teduglutide Module 2.5, Clinical Overview v4.0, 10Nov2014, section 4.4.2.
7. Adhoc Outputs for CCDS 7.0 2021-0527.
8. Study TED-C14-006. A 24-week Double-blind, Safety, Efficacy, and Pharmacodynamic Study Investigating Two Doses of Teduglutide in Pediatric Subjects Through 17 Years of Age with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support.
9. SHP633 304. A Prospective, Open label, Long term Safety and Efficacy Study of Teduglutide in Pediatric Patients with Short Bowel Syndrome Who Completed TED C14 006. 05July2018.
10. Study TED-C13-003. A 12 Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support. 15June2015.
11. Study TED-C13-003, Post Hoc Analysis, 29Jun2018, Table 14.2.3.10.1.
12. SHP633 303. A Retrospective and Prospective, Open label, Long term Safety and Efficacy Study of Teduglutide in Pediatric Subjects with Short Bowel Syndrome Who Completed TED C13 003. 04Jun2018.
13. SHP633-302. A 24-week Safety, Efficacy, Pharmacodynamic, and Pharmacokinetic Study of Teduglutide in Japanese Pediatric Subjects, Aged 4 Months through 15 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support. 27May2020.
14. SHP633-301 A Randomized, Open-label, 24-Week Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study of Teduglutide in Infants 4 to 12 Months of Age with Short Bowel Syndrome Who are Dependent on Parenteral Support. 15Dec2020.
15. SHP633-305 A Prospective, Open-Label, Long-Term Safety and Efficacy Study of Teduglutide in Japanese Pediatric Subjects with Short Bowel Syndrome Who Completed SHP633-302. 20Oct2020.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

- **Mecanismo de ação**

A teduglutida é um análogo do peptídeo-2 semelhante ao glucagon humano de ocorrência natural (GLP-2), secretado pelas células L do intestino distal. Semelhante ao GLP-2, a teduglutida tem 33 aminoácidos de comprimento com uma substituição do aminoácido alanina por glicina na segunda posição do terminal-N. A única substituição de aminoácido em relação ao GLP-2 que ocorre naturalmente resulta na resistência à degradação *in vivo* pela enzima dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), resultando em uma extensão da meia-vida. O GLP-2 é conhecido por aumentar o fluxo sanguíneo portal e intestinal, diminuir a motilidade intestinal e inibir a secreção de ácido gástrico. A teduglutida liga-se aos receptores do peptídeo-2 semelhante ao glucagon localizados em subpopulações intestinais de células enteroendócrinas, miofibroblastos subepiteliais e neurônios entéricos do plexo da submucosa e mientérico. A ativação destes receptores resulta na liberação local de vários mediadores, incluindo o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), óxido nítrico e fator de crescimento de queratinócitos (KGF). A teduglutida demonstrou preservar a integridade da mucosa promovendo a reparação e o crescimento normal do intestino por meio de um aumento da altura das vilosidades e da profundidade das criptas.

- **Efeitos Farmacodinâmicos**

A capacidade da teduglutida em melhorar a absorção intestinal de fluidos e nutrientes foi estudada em 17 indivíduos adultos com Síndrome do Intestino Curto, usando doses diárias de 0,03; 0,10 e 0,15 mg/kg (n=2-3 por grupo de dose) em um estudo de determinação da dose, de 21 dias, aberto, multicêntrico. Todas as doses subcutâneas estudadas, aplicadas por via subcutânea na região do abdome, exceto a de 0,03 mg/kg uma vez ao dia, diminuíram a produção pelo estoma ou a excreção de fluido fecal e macronutrientes, resultaram em uma melhora da absorção do fluido gastrointestinal (peso úmido) de aproximadamente 750-1000 mL/dia, e aumentaram a altura das vilosidades e a profundidade das criptas da mucosa intestinal.

Em uma dose de 5 vezes o máximo recomendado, a teduglutida não prolongou o intervalo QTc em um grau clinicamente relevante.

Farmacocinética

- **Absorção**

Em indivíduos saudáveis, a teduglutida administrada pela via subcutânea na coxa/abdômen apresentou uma biodisponibilidade absoluta de 88% e atingiu concentrações plasmáticas máximas em 3-5 horas após a administração. Após uma dose subcutânea de 0,05 mg/kg em indivíduos com SIC, a concentração máxima

de teduglutida ($C_{\max}$) foi em média de 35,5 ng/mL e a área média sob a curva (AUC_{0-t}) foi de 219 ng.hr/mL. Não foi observado acúmulo de teduglutida após repetidas administrações subcutâneas.

- **Distribuição**

Após administração subcutânea, a teduglutida apresenta um volume de distribuição aparente de 26 litros em pacientes com SIC.

Em indivíduos saudáveis, a teduglutida tem um volume de distribuição (103 mL/kg) semelhante ao volume sanguíneo.

- **Metabolismo**

A via metabólica de teduglutida não foi investigada em seres humanos. No entanto, é esperado que a teduglutida seja degradada em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas, de maneira semelhante ao catabolismo do GLP-2 endógeno.

- **Eliminação**

Em indivíduos saudáveis, a depuração plasmática de teduglutida foi de aproximadamente 123 mL/hr/kg. O papel significativo dos rins na eliminação de teduglutida foi demonstrado em indivíduos com vários graus de insuficiência renal, potencialmente através de um mecanismo envolvendo tanto a filtração glomerular como o catabolismo tubular. A teduglutida tem uma meia-vida terminal média ($t_{1/2}$) de aproximadamente 2 horas em indivíduos saudáveis e 1,3 horas em indivíduos com SIC.

- **Linearidade de Dose**

A $C_{\max}$ e AUC de teduglutida foram proporcionais ao intervalo de dose de 0,05 a 0,4 mg/kg de teduglutida.

Populações Especiais

- **Gênero**

Não foram observadas diferenças de gênero clinicamente significativas.

- **Pacientes Geriátricos**

Não foram observadas diferenças entre indivíduos saudáveis com idade inferior a 65 anos e aqueles com mais de 65 anos. A experiência em indivíduos de 75 anos ou mais é limitada.

- **Pacientes Pediátricos**

Após a administração subcutânea, a $C_{\max}$ similar da teduglutida entre as faixas etárias foi demonstrada pela modelagem farmacocinética populacional. No entanto, foram observadas uma menor exposição (AUC) e meia-vida mais curta em pacientes pediátricos de 4 meses corrigidos para idade gestacional a 17 anos de idade, em comparação aos adultos. O perfil farmacocinético da teduglutida nesta população pediátrica, avaliado pelo *clearance* e volume de distribuição, foi diferente daquele observado nos adultos, após a correção para os pesos corporais. Especificamente, o *clearance* diminui com o aumento da idade, de 4 meses corrigidos para idade gestacional até a fase adulta.

- **Insuficiência Hepática**

Indivíduos com insuficiência hepática moderada apresentaram menor $C_{\max}$ e AUC (10 a 15%) de teduglutida, comparado com controles saudáveis pareados após uma única dose subcutânea de 20 mg de teduglutida. A farmacocinética da teduglutida não foi avaliada em indivíduos com insuficiência hepática grave.

- **Insuficiência Renal**

Em indivíduos com insuficiência renal moderada a severa ou doença renal em fase terminal (DRT), o $C_{\max}$ e AUC_{0-inf} de teduglutida aumentaram com o grau de insuficiência renal após uma única administração subcutânea de 10 mg de teduglutida. A exposição de teduglutida aumentou a um fator de 2,1 ($C_{\max}$) e 2,6 (AUC_{0-inf}) em indivíduos com DRT, em comparação com indivíduos saudáveis. Os valores de AUC e $C_{\max}$ dos indivíduos com insuficiência renal leve estavam dentro da faixa de indivíduos sem insuficiência renal.

Estudos Não Clínicos

- **Mutagênese/Carcinogênese**

A teduglutida apresentou resultado negativo no ensaio de mutação reversa bacteriana, no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinês, e em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de rato.

O potencial carcinogênico de teduglutida foi avaliado em estudos de 2 anos de carcinogenicidade subcutânea, em camundongos e ratos. Em um estudo de 2 anos de carcinogenicidade realizado em

camundongos Crl:CD1 (ICR), em doses subcutâneas de 1; 3,5 e 12,5 mg/kg/dia, os achados relacionados à teduglutida incluíram o aumento de adenomas papilares na vesícula biliar, bem como adenocarcinomas no jejuno em camundongos machos com a dose elevada de 12,5 mg/kg/dia. Com base nas exposições sistêmicas observadas em camundongos machos, as margens de exposição foram aproximadamente 12, 45 e 186 vezes a exposição clínica observada em 0,05 mg/kg, respectivamente.

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos Wistar Han recebendo doses subcutâneas de 3, 10, e 35 mg/kg/dia, os achados relacionados à teduglutida consistiram no aumento da incidência de adenomas no ducto biliar e no jejuno de ratos machos. Com base nas exposições sistêmicas observadas em ratos machos, as margens de exposição foram aproximadamente 10, 32 e 155 vezes a exposição clínica observada em 0,05 mg/kg, respectivamente.

- **Toxicologia Reprodutiva e de Desenvolvimento**

A toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento da teduglutida foi avaliada em doses subcutâneas de até 50 mg/kg/dia em ratos e coelhos. A teduglutida não foi associada com os efeitos no desempenho reprodutivo no útero ou nos parâmetros de desenvolvimento medidos em estudos para investigar fertilidade, desenvolvimento embrionário e fetal e desenvolvimento pré- e pós-natal. Os dados farmacocinéticos demonstraram que a exposição à teduglutida em fetos de coelhos e filhotes de ratos em lactação foi baixa.

- **Fertilidade**

A teduglutida em doses subcutâneas de até 50 mg/kg/dia (160 vezes acima da dose clínica, em relação a área da superfície corpórea - ASC) não mostrou qualquer efeito adverso sobre a fertilidade e o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas.

- **Gravidez**

Em estudos com animais, não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário e fetal em ratas ou coelhas prenhas após administração subcutânea de teduglutida em doses de até 50 mg/kg/dia (438 ou 420 vezes, respectivamente, com base na AUC). Um estudo do desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos não mostrou evidência de quaisquer efeitos adversos no desenvolvimento pré- e pós-natal em doses subcutâneas de até 50 mg/kg/dia (160 vezes acima da dose clínica, em relação a ASC).

- **Toxicologia Animal e/ou Farmacológica**

Hiperplasia na vesícula biliar, ductos biliares hepáticos e ductos pancreáticos foram observados em estudos de toxicidade crônica e sub-crônica, conduzidos em animais adultos. Estes resultados são consistentes com a farmacologia da teduglutida e foram reversíveis em grau variável dentro de um período de recuperação de 8 a 13 semanas após a administração crônica.

- **Dados de toxicidade em animais jovens**

Em um estudo de toxicidade em animais jovens, teduglutida foi administrada duas vezes ao dia em mini porcos *Göttingen* jovens, em doses subcutâneas de 1, 5 e 25 mg/kg/dia, da amamentação ao desmame (a partir do dia 7 pós-natal e continuando por 90 dias), seguido de um período de recuperação de 13 semanas. As exposições (ASC) nessas doses foram 24, 50 e 340 vezes a exposição clínica pediátrica para as idades de 1 a 11 anos com 0,05 mg/kg, respectivamente, e 20, 42 e 283 vezes a exposição clínica pediátrica para as idades de 12 a 17 anos a 0,05 mg/kg, respectivamente.

Em animais jovens, teduglutida obteve o mesmo efeito farmacológico e achados toxicológicos em órgãos-alvo (efeitos intestino-tróficos, hiperplasia da mucosa da vesícula biliar, hiperplasia da mucosa do ducto biliar, reações no local da injeção) que os observados em adultos normais e saudáveis de outras espécies e foram parcialmente resolvidos após 13 semanas de recuperação. Não houve toxicidades novas ou únicas que sugerissem um risco específico na população pediátrica.

- **Reações no local da administração**

Em estudos pré-clínicos, reações no local das injeções (inflamação/fibrose/degeneração/celulite granulomatosa grave) foram parcialmente reversíveis e observadas entre as espécies, incluindo animais jovens.

4. CONTRAINDICAÇÕES

REVESTIVE é contraindicado para pacientes com:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados em “COMPOSIÇÃO”.
- Doença maligna gastrointestinal ativa (no trato gastrointestinal, hepatobiliar, pancreática).
- Histórico de doenças malignas no trato gastrointestinal e/ou no sistema hepatobiliar, incluindo o pâncreas, nos últimos 5 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pólipos Colorretais

Adultos

Pólipos colorretais foram identificados durante os ensaios clínicos. A colonoscopia de todo o cólon com a remoção de pólipos deve ser realizada no prazo de 6 meses antes de iniciar o tratamento com REVESTIVE. Uma colonoscopia de acompanhamento (ou exame de imagem alternativo) é recomendada entre 1 e 2 anos após iniciar o uso de REVESTIVE. Colonoscopias subsequentes devem ser feitas a cada 5 anos ou mais frequentemente, conforme necessário, em indivíduos de alto risco. Se for encontrado um pólipó, recomenda-se seguir as atuais diretrizes de acompanhamento dele. Caso seja diagnosticado câncer colorretal, a terapia com REVESTIVE deve ser descontinuada.

Pacientes pediátricos

Antes do início do tratamento com REVESTIVE, deve ser realizado um exame fecal para sangue oculto em todas as crianças e adolescentes. A colonoscopia/sigmoidoscopia será necessária se houver evidências de sangue inexplicável nas fezes. Os exames fecais para sangue oculto subsequentes deverão ser realizados anualmente nas crianças, enquanto estiverem recebendo o REVESTIVE.

A colonoscopia/sigmoidoscopia é recomendada para todas as crianças após um ano de tratamento, a cada 5 anos posteriormente, enquanto em tratamento contínuo com REVESTIVE, e se apresentarem um sangramento gastrointestinal novo ou inexplicável.

Neoplasia Gastrointestinal incluindo o Trato Hepatobiliar

Com base na atividade farmacológica e resultados obtidos em animais e humanos, REVESTIVE tem o potencial de causar alterações hiperplásicas, incluindo neoplasia no intestino delgado e no trato hepatobiliar.

Os pacientes devem ser monitorados clinicamente quanto ao intestino delgado e neoplasia hepatobiliar. A endoscopia do trato gastrointestinal superior ou outros exames de imagem são recomendados antes e durante o tratamento com teduglutida por critério clínico. Se um tumor benigno for encontrado, ele deve ser removido. Em pacientes com doença maligna gastrointestinal ativa (no trato gastrointestinal, hepatobiliar, pancreática), a terapia com REVESTIVE deve ser descontinuada. Em pacientes com doença maligna não-gastrointestinal ativa ou que apresentam risco aumentado de malignidade, a decisão clínica de continuar REVESTIVE deve ser tomada com base em considerações de risco-benefício.

Doenças da Vesícula Biliar e das Vias Biliares

Colecistite, colangite e colelitíase foram relatadas em estudos clínicos. Para a identificação do aparecimento ou agravamento da doença da vesícula biliar/doença biliar, os pacientes devem ser submetidos a avaliações laboratoriais da bilirrubina e fosfatase alcalina antes do início e durante o tratamento com REVESTIVE. Se forem observadas alterações clínicas significativas, recomenda-se uma avaliação mais aprofundada, como exames de imagem da vesícula biliar e/ou das vias biliares e a necessidade de manutenção do tratamento com REVESTIVE deve ser reavaliada.

Doenças Pancreáticas

Eventos adversos pancreáticos, como a pancreatite crônica e aguda, estenose do ducto pancreático, infecção no pâncreas e aumento da amilase e lipase sanguínea, foram relatados em estudos clínicos.

Para a identificação do aparecimento ou agravamento da doença pancreática, os pacientes devem ser submetidos a avaliações laboratoriais da lipase e amilase antes do início e durante o tratamento com REVESTIVE. Se forem observadas alterações clínicas significativas, recomenda-se uma avaliação mais aprofundada, como exames de imagem do pâncreas, e a necessidade de manutenção do tratamento com REVESTIVE deve ser reavaliada.

Obstrução Intestinal

Obstrução intestinal foi relatada nos ensaios clínicos. Em pacientes que desenvolvem obstrução intestinal ou do estoma, REVESTIVE deve ser temporariamente descontinuado enquanto o paciente é clinicamente controlado. Se clinicamente indicado, REVESTIVE pode ser reiniciado quando a obstrução for resolvida.

Balanço eletrolítico e de fluidos

A fim de evitar sobrecarga de fluidos ou desidratação, um ajuste cuidadoso do suporte parenteral é necessário para pacientes em tratamento com REVESTIVE. O balanço eletrolítico e o nível dos fluidos deve ser monitorado cuidadosamente durante o tratamento, especialmente durante a resposta terapêutica inicial e durante a descontinuação do tratamento (veja o item 8 “Posologia e modo de usar”).

Sobrecarga Volêmica

Sobrecarga volêmica tem sido observada nos ensaios clínicos. Eventos adversos de sobrecarga volêmica ocorreram mais frequentemente durante as primeiras 4 semanas de tratamento e diminuíram ao longo do tempo.

Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o seu médico em caso de súbito aumento de peso, inchaço do rosto, inchaço nos tornozelos e/ou dispneia. Devido ao aumento da absorção de fluidos, que pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva, os pacientes com um histórico de doença cardiovascular (como insuficiência cardíaca e hipertensão) devem ser monitorados no que se refere à sobrecarga volêmica, especialmente durante o início da terapia. Em geral, a sobrecarga volêmica pode ser evitada através de avaliação e ajuste das necessidades de nutrição parenteral de forma apropriada e oportuna. Esta avaliação deve ser conduzida com maior frequência nos primeiros meses de tratamento, com acompanhamento mais próximo posteriormente.

Insuficiência cardíaca congestiva tem sido observada nos ensaios clínicos. Em caso de uma piora significativa da doença cardiovascular, a necessidade de tratamento continuado com REVESTIVE deve ser reavaliada.

Desidratação

Pacientes com SIC são susceptíveis a desidratação, que pode levar a falha renal aguda. O desequilíbrio de fluidos e eletrólitos, levando à desidratação e insuficiência/falha renal aguda foi observado de maneira semelhante entre pacientes com SIC recebendo teduglutida e pacientes que não receberam teduglutida. Em geral, a desidratação pode ser evitada pelo monitoramento apropriado e oportuno do desequilíbrio de fluidos e eletrólitos e subsequente ajuste dos fluidos e eletrólitos parenterais. Essa avaliação deve ser realizada com mais frequência nos primeiros meses após a resposta ao tratamento, na descontinuação do tratamento e durante os períodos de desidratação e estresse metabólico agudo, como infecção intercorrente, obstrução intestinal e durante o período pós-operatório.

Terapia Concomitante

Pacientes recebendo medicamentos orais concomitantes, que exigem titulação ou com um índice terapêutico estreito, devem ser cuidadosamente monitorados devido ao potencial aumento da absorção, podendo ser necessário um ajuste da dose destes medicamentos enquanto estiverem em tratamento com REVESTIVE. Exemplos de medicamentos que podem potencialmente ter um aumento de absorção incluem, mas não estão limitados a benzodiazepínicos, opioides, digoxina e anti-hipertensivos.

Interações Medicamentosas

Com base nos efeitos farmacodinâmicos de REVESTIVE, há um potencial para o aumento da absorção de medicamentos orais concomitantes, o que deve ser considerado se estas drogas exigem titulação ou tem um índice terapêutico estreito.

Não foram realizados estudos de interações clínicas. Não foi observada qualquer inibição ou indução do sistema enzimático do citocromo P450 com base em estudos *in vitro*, embora a relevância dos estudos *in vitro* para uma situação *in vivo* seja desconhecida.

Descontinuação do Tratamento

A descontinuação do tratamento com REVESTIVE pode resultar em um desequilíbrio de fluidos e eletrólitos, levando a uma potencial desidratação. Portanto, o balanço de fluidos e os eletrólitos dos pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de REVESTIVE em mulheres grávidas. Os dados disponíveis de relatos de caso com REVESTIVE para uso em mulheres grávidas não identificaram um risco associado a medicamentos de defeitos congênitos graves, aborto ou resultados maternos ou fetais adversos. O risco para a mulher grávida ou para o feto em desenvolvimento não pode ser descartado. Deve-se tomar a decisão de iniciar ou descontinuar o tratamento com REVESTIVE levando-se em conta o risco/benefício da terapia. Os estudos em ratas ou coelhas prenhas não indicam efeitos no desenvolvimento embrionário e fetal.

Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se a teduglutida está presente no leite humano. O risco para os recém-nascidos/bebês não pode ser descartado. Devido ao risco potencial de reações adversas graves para os lactentes pelo REVESTIVE e o risco potencial de neoplasia gastrointestinal e hepatobiliar observado em estudos pré-clínicos, de dois anos para carcinogenicidade, **deve-se tomar a decisão de interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com REVESTIVE, levando-se em conta a importância do medicamento para a mãe.**

Os dados farmacocinéticos disponíveis em ratas lactantes demonstraram a excreção de teduglutida no leite em uma concentração máxima de 2,9%, após uma única administração subcutânea de 25 mg/kg.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de REVESTIVE na fertilidade humana. Os dados em animais não indicam qualquer alteração da fertilidade.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com menos de 4 meses de idade gestacional corrigida não foram estabelecidas.

Pacientes Geriátricos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com idade acima de 65 anos.

De todos os indivíduos tratados com REVESTIVE em estudos clínicos, 43 tinham 65 anos ou mais, enquanto 6 tinham 75 anos ou mais. Nos estudos clínicos de SIC, não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre esses indivíduos e os mais jovens, e outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens. No entanto, não se pode descartar uma maior sensibilidade de alguns indivíduos idosos à teduglutida, com base em uma possível redução da reserva funcional renal ou cardíaca nesses pacientes.

Insuficiência Hepática

Com base em um estudo realizado em indivíduos classe B de Child-Pugh, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada. REVESTIVE não foi formalmente estudado em indivíduos com insuficiência hepática grave.

Insuficiência Renal

Reduzir a dose em 50% em pacientes adultos ou pediátricos com insuficiência renal moderada e grave (depuração da creatinina inferior a 50 mL/min) e doença renal em estágio terminal. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve.

Excipientes

REVESTIVE contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Isso significa que é essencialmente “livre de sódio”.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

REVESTIVE tem pouca influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, casos de síncope foram reportados nos estudos clínicos. Tais eventos podem impactar na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Monitoramento para avaliação de segurança

Os pacientes devem ser submetidos a avaliações laboratoriais iniciais (bilirrubina, fosfatase alcalina, lipase e amilase) a cada 6 meses. Se houver elevação clinicamente significativa, recomenda-se investigações diagnósticas adicionais conforme indicação clínica (por exemplo, exame de imagem do trato biliar, fígado ou pâncreas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos farmacocinéticos de interação medicamentosa. Um estudo *in vitro* indica que a teduglutida não inibe as enzimas do citocromo P450 metabolizadoras do fármaco.

Com base nos efeitos farmacodinâmicos de REVESTIVE, existe um potencial para o aumento da absorção de medicamentos orais concomitantes, o que deve ser considerado se estes medicamentos exigem titulação ou tem um índice terapêutico estreito.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar.

O prazo de validade de REVESTIVE é 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

REVESTIVE 1,25 mg:

Cada frasco-ampola de uso único contém 1,25 mg de teduglutida como um pó liofilizado branco.

REVESTIVE 5 mg:

Cada frasco-ampola de uso único contém 5 mg de teduglutida como um pó liofilizado branco.

REVESTIVE reconstituído é uma solução estéril, límpida, incolor ou cor de palha, livre de partículas. O fármaco deve ser completamente dissolvido antes que a solução seja retirada do frasco-ampola.

A solução não deve ser utilizada se estiver turva ou contiver partículas. Não agite ou congele a solução reconstituída.

O REVESTIVE não contém conservantes e é apenas para uso único. Após reconstituição, a solução deve ser usada imediatamente.

Qualquer medicamento ou resíduo não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Incompatibilidades

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento da Síndrome do Intestino Curto.

O tratamento não deve ser iniciado até que seja razoável assumir que o paciente está estável ou incapaz de ter uma maior redução em sua necessidade de suporte parenteral, após um período de adaptação intestinal. Com base na avaliação clínica, assim que o tratamento com REVESTIVE for iniciado, pode-se considerar uma cuidadosa redução gradual no aporte da NP/IV (veja a seção 5 “Advertências e precauções” e 2 “Resultados de eficácia”).

Uma alternância dos locais para injeção subcutânea é recomendada e pode incluir as coxas, antebraços e os quadrantes do abdômen.

REVESTIVE não deve ser administrado por via intravenosa ou por via intramuscular.

Se uma dose for esquecida, essa dose deve ser administrada o mais rapidamente possível, no mesmo dia. Não administre 2 doses no mesmo dia.

Recomenda-se tratamento contínuo para os pacientes que tenham descontinuado gradualmente a nutrição parenteral.

Posologia**Adultos**

Para adultos, o frasco para injetáveis de dose de 5 mg deve ser usado.

A dose diária recomendada de REVESTIVE é de 0,05 mg/kg de peso corporal, administrada por via subcutânea uma vez ao dia.

O volume de injeção por peso corporal é fornecido abaixo na Tabela 1. Devido à heterogeneidade da população com SIC, uma titulação descendente cuidadosamente monitorizada da dose diária pode ser considerada para alguns pacientes a fim de otimizar a tolerabilidade do tratamento. Se uma dose for esquecida, essa dose deve ser injetada o mais rápido possível nesse mesmo dia.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após 6 meses. Dados limitados de estudos clínicos mostraram que alguns pacientes podem levar mais tempo para responder ao tratamento (ou seja, aqueles que ainda têm a presença de cólon-em-continuidade ou íleo distal/terminal); se nenhuma melhoria geral for alcançada após 12 meses, a necessidade de tratamento continuado deve ser reconsiderada.

O tratamento contínuo é recomendado para pacientes que desmamaram a nutrição parenteral.

Tabela 1

Peso corporal	Dose de 5 mg Volume a ser injetado
38-41 kg	0,20 mL
42-45 kg	0,22 mL
46-49 kg	0,24 mL
50-53 kg	0,26 mL
54-57 kg	0,28 mL
58-61 kg	0,30 mL
62-65 kg	0,32 mL
66-69 kg	0,34 mL
70-73 kg	0,36 mL
74-77 kg	0,38 mL
78-81 kg	0,40 mL
82-85 kg	0,42 mL
86-89 kg	0,44 mL
90-93 kg	0,46 mL

População pediátrica (a partir de 4 meses de idade gestacional corrigida)

Para pacientes pediátricos com peso corporal entre 5 e 10 kg, o frasco para injetáveis de dose de 1,25 mg deve ser usado. Pacientes pediátricos com peso corporal entre 10 e 20 kg podem usar o frasco para injetáveis de dose de 1,25 mg ou o frasco para injetáveis de 5 mg. Pacientes pediátricos com peso corporal superior a 20 kg, o frasco para injetáveis de dose de 5 mg deve ser usado.

A dose recomendada de REVESTIVE em crianças e adolescentes (a partir de 4 meses de idade gestacional corrigida) é de 0,05 mg/kg de peso corporal uma vez por dia. O peso mínimo para o uso do medicamento REVESTIVE (teduglutida) em pacientes pediátricos é de (5 kg).

O volume de injeção por kg de peso corporal ao utilizar-se o frasco para injetáveis na dosagem de 1,25 mg é apresentado na Tabela 2 abaixo. Para os pacientes pediátricos com um peso corporal > 20 kg, deve-se utilizar o frasco para injetáveis na dosagem de 5 mg.

O volume de injeção por kg de peso corporal ao utilizar-se o frasco para injetáveis na dosagem de 5 mg é apresentado na Tabela 3 abaixo.

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

Tabela 2

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

Tabela 3

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

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com idade acima de 65 anos.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal leve. Em doentes com insuficiência renal moderada e grave (depuração da creatinina inferior a 50 mL/min) e doença renal terminal, a dose diária deve ser reduzida em 50%.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve e moderada, com base em um estudo conduzido em pacientes grau B *Child-Pugh*. REVESTIVE não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

População pediátrica

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

Modo de Administração

A determinação do número de frascos-ampola necessários para a administração de uma dose deve ser baseada no peso do paciente e na dose recomendada de 0,05 mg/kg/dia.

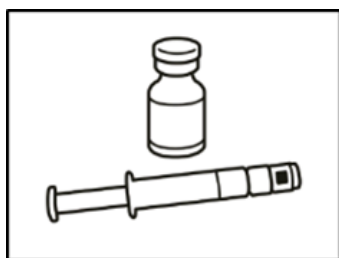
O diluente deverá atingir a temperatura ambiente antes do uso.

O pó liofilizado no frasco-ampola deve ser dissolvido através da adição de todo o diluente da seringa preenchida.

O frasco-ampola não deve ser agitado, mas pode ser rolado entre as palmas das mãos e cuidadosamente invertido uma vez. Após completa dissolução, a dose prescrita da solução deve ser retirada do frasco-ampola aspirando-a em uma seringa para injeção (1 mL em intervalos com uma escala de 0,02 mL ou menores; para uso pediátrico).

Se forem necessários dois frascos-ampola, o procedimento deve ser repetido para o segundo frasco-ampola e a solução adicional deve ser aspirada na seringa para injeção que já contém a solução do primeiro frasco-ampola. Qualquer volume que exceda a dose prescrita em mL deve ser removido e descartado.

A solução deve de ser administrada por via subcutânea em uma área limpa do abdômen, ou, se não for possível, na região da coxa ou do antebraço, utilizando uma agulha fina para administração subcutânea.



Componentes da embalagem de REVESTIVE 1,25 mg:

- 28 frascos-ampola com 1,25 mg de teduglutida como um pó;
- 28 seringas preenchidas com diluente.

Componentes da embalagem de REVESTIVE 5 mg:

- 28 frascos-ampola com 5 mg de teduglutida como um pó;
- 28 seringas preenchidas com diluente.

Materiais necessários, não incluídos na embalagem:

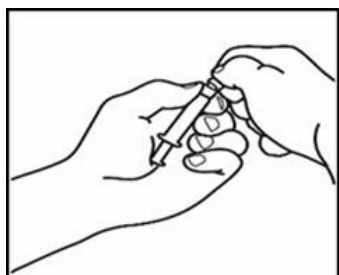
- Agulhas para reconstituição* (por exemplo, tamanho 22G, comprimento 1½", (0,7 x 40 mm) ou tamanho 22G, comprimento 1" (0,7 x 25 mm) ou tamanho 22G, comprimento 1¼" (0,70 x 30 mm)).
- Seringas para injeção de 0,5 mL ou 1 mL (com intervalos de escala de 0,02 mL ou menores). Para uso pediátrico podem ser utilizadas seringas para injeção de 0,5 mL, (ou menor) com intervalos de escala de 0,01 mL.
- Agulhas finas para injeção subcutânea* (por exemplo, tamanho 26G, comprimento 5/8" (0,45 x 16 mm) ou 30G comprimento ½" (0,30 x 13 mm) para uso adulto ou agulhas menores para uso pediátrico, conforme apropriado. Para uso pediátrico, recomenda-se a agulha de 30G comprimento ½ (0,30 x 13 mm).
- Lenços ou algodão umedecidos com álcool.
- Um recipiente à prova de perfuração para o descarte seguro das seringas e agulhas usadas.

* Esses dispositivos são uma sugestão do detentor do registro do medicamento. Outros dispositivos com a mesma indicação também são aprovados no país para esta finalidade.

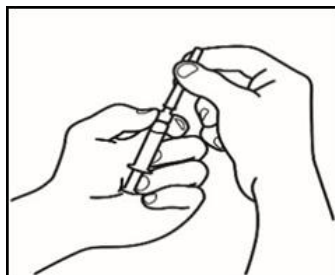
NOTA: Antes de começar, certifique-se de ter uma superfície de trabalho limpa e de ter lavado as mãos antes de prosseguir.

1. Montagem da seringa preenchida

Depois de ter todos os materiais prontos, você precisa montar a seringa preenchida. O procedimento a seguir mostra como fazer isso.



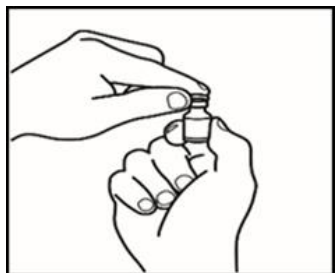
1.1 Pegue a seringa preenchida com diluente e retire a parte superior da tampa de plástico branca para que a agulha para reconstituição seja acoplada.



1.2 Acople a agulha para reconstituição à seringa preenchida, rosqueando-a no sentido horário.

2. Dissolução do pó liofilizado

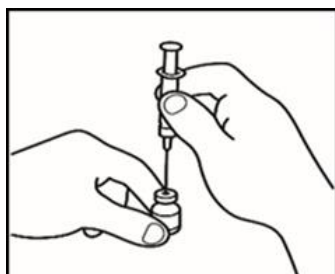
Agora você está pronto para dissolver o pó com o diluente.



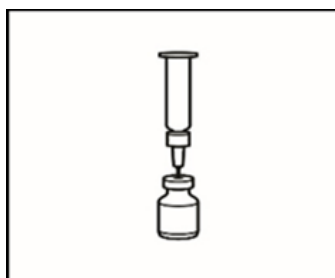
2.1 Remova a tampa azul (REVESTIVE 1,25 mg)/ verde (REVESTIVE 5 mg) do frasco-ampola com o pó, limpe a parte superior com um lenço com álcool e deixe secar. Não toque na parte superior do frasco.



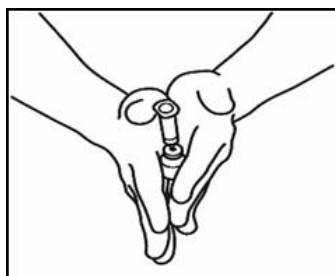
2.2 Retire a tampa da agulha para reconstituição acoplada à seringa preenchida com diluente sem tocar na ponta da agulha.



2.3 Segure o frasco-ampola contendo o pó liofilizado, insira a agulha acoplada à seringa preenchida no centro da rolha de borracha e empurre suavemente o êmbolo até ao fim para injetar todo o diluente no frasco-ampola.

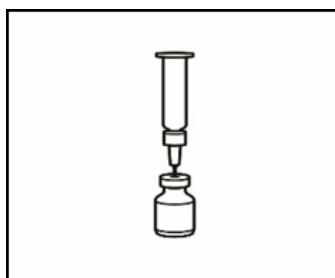


2.4 Mantenha a agulha para reconstituição e a seringa conectadas ao frasco. Deixe o frasco em repouso por aproximadamente 30 segundos.



2.5 Role suavemente o frasco-ampola entre as palmas das mãos por cerca de 15 segundos. Em seguida, inverta cuidadosamente uma vez o frasco-ampola mantendo a agulha para reconstituição e a seringa vazia conectadas ao frasco.

NOTA: Não agite o frasco-ampola. Agitar o frasco pode produzir espuma, dificultando a retirada da solução do frasco.



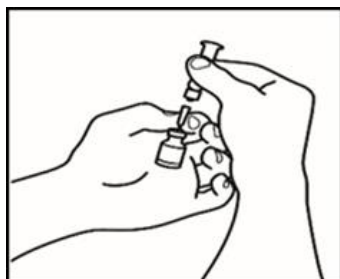
2.6 Deixe o frasco em repouso por cerca de dois minutos.

2.7 Observe se o frasco-ampola apresenta algum pó não dissolvido. Caso tenha permanecido algum pó, repita os passos 2.5 e 2.6. Não agite o frasco-ampola. Se ainda assim houver algum pó não dissolvido, descarte o frasco-ampola e inicie a preparação novamente, desde o início, com um novo frasco-ampola.

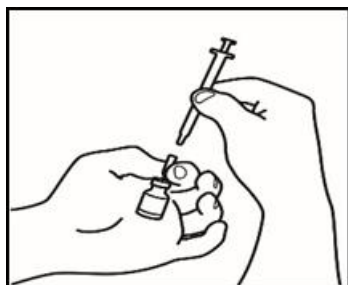
NOTA: A solução final deve ser límpida. Se a solução estiver turva ou apresentar partículas, não a utilize.

NOTA: Uma vez preparada, a solução deve ser usada imediatamente.

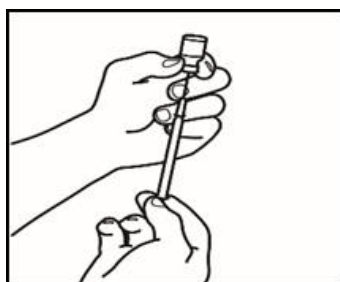
3. Preparo da seringa para injeção



3.1 Remova a seringa para reconstituição da agulha de reconstituição, que permanece conectada ao frasco, e descarte a seringa para reconstituição.

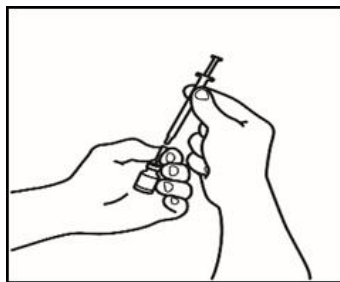


3.2 Pegue a seringa para injeção e acople-a à agulha para reconstituição, que ainda está conectada ao frasco.

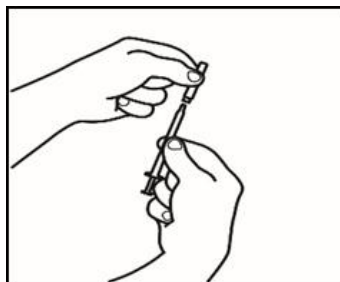


3.3 Inverta o frasco para baixo, deslize a ponta da agulha para reconstituição até próximo à tampa e deixe que todo o medicamento encha a seringa puxando o êmbolo para trás suavemente.

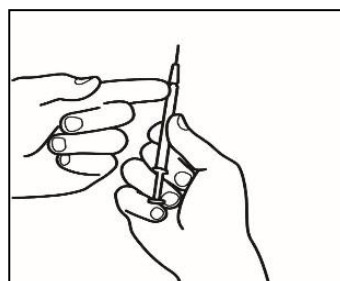
NOTA: Se for necessário dois frascos-ampola, prepare uma segunda seringa preenchida com diluente e um segundo frasco-ampola de pó liofilizado, conforme demonstrado nos passos 1 e 2. Retire a solução do segundo frasco-ampola na mesma seringa para injeção repetindo o passo 3.



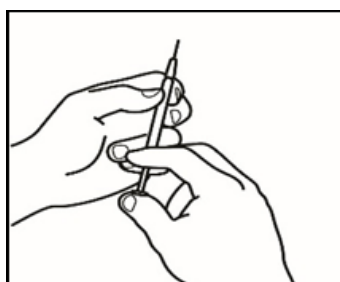
3.4 Remova a seringa para injeção da agulha para reconstituição mantendo a agulha conectada ao frasco-ampola. Descarte o frasco-ampola e a agulha para reconstituição juntos no recipiente para descarte de objetos cortantes.



3.5 Pegue a agulha para injeção, mas não remova a tampa plástica da agulha. Fixe a agulha na seringa para injeção que contém o medicamento.

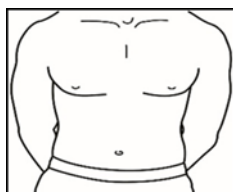


3.6 Verifique se há bolhas de ar. Se houver bolhas de ar, bata suavemente na seringa até que elas subam para o topo. Em seguida, empurre suavemente o êmbolo para expulsar o ar



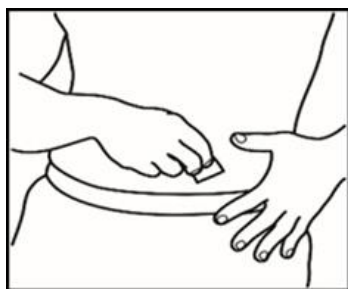
3.7 A dose em mL foi calculada pelo médico. Eliminar o volume excedente da seringa com a tampa da agulha até que a sua dose seja atingida.

4. Administração da solução

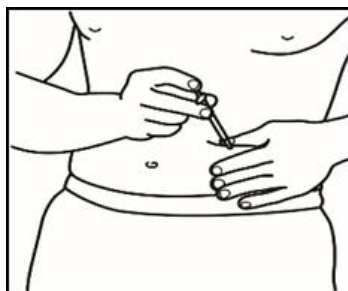


4.1 Encontre uma área que seja fácil para administrar a injeção, como a abdômen ou, em caso de dor ou inchaço do abdômen, na região da coxa (veja as figuras ao lado).

NOTA: Não usar a mesma área todos os dias para aplicar a injeção – alternar os locais (parte superior, inferior, lado esquerdo e direito do abdômen) para evitar desconforto. Evite áreas inflamadas, inchadas, com cicatrizes, pintas, marcas de nascença ou outras lesões.



4.2 Limpe a sua pele no local da injeção pretendido com um algodão com álcool, em movimentos circulares, de dentro para fora. Deixe a área secar ao ar.



4.3 Remova a tampa plástica da agulha conectada à seringa para injeção já preparada. Segure com cuidado a pele limpa no local da injeção com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como faria com um lápis. Dobre o pulso para trás e insira rapidamente a agulha em um ângulo de 45°.

4.4 Puxe o êmbolo ligeiramente para trás. Caso veja algum sangue na seringa, retire a agulha imediatamente e substitua-a por uma limpa do mesmo tamanho, mantendo o medicamento que já está dentro da seringa. Tente injetar em outro lugar na área da pele limpa.

4.5 Injete o medicamento lentamente, empurrando o êmbolo de forma constante até que todo o medicamento seja injetado e a seringa esteja vazia.

4.6 Retire a agulha da pele em linha reta e descarte a agulha e a seringa juntas no recipiente para descarte de objetos cortantes. Pode ocorrer uma pequena quantidade de sangramento. Se necessário, pressione suavemente no local da injeção com um algodão com álcool ou uma gaze 2x2 até que o sangramento pare.

4.7 Descarte todas as agulhas e seringas no recipiente para descarte de objetos cortantes ou em um recipiente de material rígido (por exemplo, um frasco de detergente com tampa). Este recipiente deve ser à prova de perfuração (tampa e laterais).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos em adultos com Síndrome do Intestino Curto

A incidência de reações adversas ao medicamento em 109 indivíduos adultos com SIC que participaram de estudos clínicos controlados por placebo com REVESTIVE, bem como a partir da experiência pós-comercialização, estão resumidas na Tabela 3.

A informação é apresentada pela Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA e em ordem decrescente de frequência (Muito comuns: $\geq 1/10$; Comuns: $\geq 1/100$ e $< 1/10$; Incomuns: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$; Desconhecidas: não se pode estimar a partir dos dados disponíveis). As reações adversas de experiência pós-comercialização estão em *itálico*.

Tabela 3: Reações Adversas (ADRs) associadas ao REVESTIVE		
Classe de Sistema de Órgãos	Categoria de Incidência	Reação Adversa à Droga
Distúrbios Cardíacos	Comum	Insuficiência cardíaca congestiva
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Distensão abdominal Dor abdominal Náusea Vômito

	Comum	Pólipo do cólon Estenose do cólon Flatulência Obstrução intestinal Estenose do ducto pancreático Pancreatite* Estenose do intestino delgado
	Incomum	<i>Pólipo no intestino delgado**</i>
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Reação no local da administração***
	Comum	Edema periférico
	Desconhecido	<i>Retenção de líquidos</i>
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Colecistite Colecistite aguda
Distúrbios do sistema imunológico	Desconhecido	<i>Hipersensibilidade</i>
Infecções e infestações	Muito comum	Nasofaringite
	Comum	Gripe <i>Doença semelhante à influenza^a</i>
Danos, intoxicações e complicações de procedimento	Muito comum	Complicação do estoma gastrointestinal
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Comum	Diminuição do apetite Sobrecarga volêmica
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Insônia Ansiedade
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum	Tosse Dispneia
Distúrbios vasculares	Incomum	Síncope

^a Frequência obtida a partir de ensaios clínicos controlados.

*Pancreatite [incluindo os seguintes termos preferenciais: Pancreatite (0,9%), *Pancreatite aguda (desconhecido)* e Pancreatite crônica (0,9%)].

** Localizações incluem o duodeno, o íleo e o jejuno.

*** Reações no local da administração [incluindo os seguintes termos preferenciais: Hematoma no local da administração (11,0%), eritema no local da administração (7,3%), dor no local da administração (4,6%), inchaço no local da administração (1,8%), hemorragia no local da administração (0,9%), *endurecimento no local da administração (desconhecida)*, *inflamação no local da administração (desconhecida)*, *prurido no local da administração (desconhecida)*, *erupção cutânea no local da administração (desconhecida)*, *urticária no local da administração (desconhecida)* e *calor no local da administração (desconhecida)*].

Estudo em pacientes pediátricos

Em dois estudos clínicos controlados, já concluídos, e nos correspondentes estudos de extensão abertos em andamento, 89 pacientes pediátricos (de 1 a 17 anos) foram tratados com REVESTIVE prospectivamente por até 69 semanasⁱ.

No geral, o perfil de segurança do REVESTIVE (incluindo tipo e frequência de reações adversas e imunogenicidade) em crianças e adolescentes foi semelhante ao dos adultos.

Em três estudos clínicos concluídos em pacientes pediátricos (4 meses e <1 ano de idade gestacional corrigida.), REVESTIVE foi bem tolerado. O perfil de segurança relatado nesses estudos foi consistente com o observado em estudos pediátricos anteriores, e nenhum novo problema de segurança foi identificado.

Os dados de segurança de longo prazo na população pediátrica são limitados. Em especial, a experiência clínica em lactentes com idade entre 4 meses e <1 ano de idade gestacional corrigida permanece limitada devido ao reduzido número de pacientes expostos.

Não existem dados disponíveis para crianças menores de 4 meses.

ⁱ Data de corte de 24 de julho de 2018.

Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

Imunogenicidade

Consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas de medicamentos contendo peptídeos, a administração de REVESTIVE pode potencialmente induzir o desenvolvimento de anticorpos. Com base nos dados integrados de dois estudos em adultos com SIC (um estudo de 6 meses, randomizado, controlado com placebo, seguido de um estudo aberto de 24 meses), o desenvolvimento de anticorpos anti-teduglutida em indivíduos que receberam uma administração subcutânea de 0,05 mg/kg de teduglutida uma vez ao dia foi de 3% (2/60) no mês 3, 17% (13/77) no mês 6, 24% (16/67) no mês 12, 33% (11/33) no mês 24 e 48% (14/29) no mês 30. A formação de anticorpos não foi associada a achados de segurança clinicamente relevantes, eficácia reduzida ou alteração da farmacocinética de REVESTIVE.

A taxa de formação de anticorpos anti-teduglutida no estudo pediátrico de 24 semanas foi semelhante à taxa de formação de anticorpos em indivíduos adultos. Com 12 meses de tratamento, os anticorpos anti-teduglutida foram detectados em 56% (15/27) dos pacientes pediátricos. A presença de anticorpos anti-teduglutida em crianças não foi associada a eventos adversos de hipersensibilidade ou ausência de eficácia.

Reações no local da administração

Nos ensaios controlados com placebo CL0600-020 e CL0600-004, 26% dos pacientes no grupo REVESTIVE observaram uma reação no local da administração, em comparação com 5% dos pacientes no grupo placebo. A maioria das reações foi de gravidade moderada e nenhuma ocorrência levou à descontinuação do medicamento.

Nos estudos clínicos pediátricos, 16,8% (16/95) dos indivíduos que receberam REVESTIVE apresentaram uma reação no local da injeção. Todos os eventos foram leves em gravidade, não graves e nenhum levou à descontinuação do tratamento.

Proteína C-reativa

Foram observados aumentos modestos de proteína C-reativa de aproximadamente 25 mg/L nos primeiros sete dias de tratamento com teduglutida, que diminuíram continuamente sob injeções diárias contínuas. Após 24 semanas de tratamento com teduglutida, os pacientes apresentaram um pequeno aumento geral na proteína C-reativa de aproximadamente 1,5 mg/L em média. Essas alterações não foram associadas a nenhuma alteração em outros parâmetros laboratoriais, nem a qualquer sintoma clínico relatado. Não houve aumento médio clinicamente relevante da proteína C-reativa desde o início após o tratamento prolongado com teduglutida por até 30 meses.

Reações Adversas de Interesse Especial

Malignidade

Três indivíduos apresentaram diagnósticos de malignidades nos estudos clínicos em adultos, todos os quais foram do sexo masculino e receberam 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE no CL0600-021. Um indivíduo apresentou histórico de radiação abdominal para a doença de Hodgkin, duas décadas antes de receber o REVESTIVE, e lesões hepáticas anteriores na tomografia computadorizada, sendo diagnosticado com adenocarcinoma metastático da origem não confirmada após 11 meses de exposição ao REVESTIVE. Dois indivíduos apresentaram histórico de tabagismo intenso e foram diagnosticados com câncer pulmonar (células escamosas e não pequenas) após 12 meses e 3 meses de exposição ao REVESTIVE, respectivamente.

Nos estudos clínicos pediátricos (até 165,3 semanas de exposição), não houve eventos de malignidades.

Pólipos Intestinais

Nos estudos clínicos em adultos, 14 indivíduos apresentaram diagnósticos de pólipos no trato gastrointestinal após o início do tratamento do estudo. Nos estudos da SIC controlados por placebo, 1/59 (1,7%) indivíduos tratados com placebo e 1/109 (0,9%) indivíduos tratados com 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE apresentaram diagnósticos de pólipos intestinais (estomais inflamatórios e sigmoidais hiperplásicos após 3 e 5 meses, respectivamente). Os 12 casos restantes do pólio ocorreram nos estudos de extensão: 2 adenomas vilosos colorretais (início aos 6 e 7 meses nos grupos de dose de 0,10 e 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE, respectivamente), 2 pólipos hiperplásicos (início aos 6 meses no grupo da dose de 0,10 mg/kg/dia de REVESTIVE e 24 meses no grupo da dose de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE), 4

adenomas tubulares colorretais (início entre 24 e 29 meses no grupo da dose de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE), 1 adenoma serrilhado (início aos 24 meses no grupo da dose de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE), 1 biópsia de pólipos colorretais não realizada (início aos 24 meses no grupo da dose de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE), 1 pólipo inflamatório retal sem biópsia (início aos 10 meses no grupo da dose de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE) e 1 pólipo duodenal pequeno (início aos 3 meses no grupo da dose de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE).

Nos estudos clínicos pediátricos (até 165,3 semanas de exposição), houve um caso de pólipo cecal que não passou por biópsia e não foi visto na colonoscopia.

Obstrução Intestinal

De modo geral, nos estudos clínicos em adultos, 12 indivíduos apresentaram um ou mais episódios de obstrução/estenose intestinal: 6 nos estudos da SIC controlados por placebo e 6 nos estudos de extensão. Os 6 indivíduos nos estudos clínicos controlados por placebo foram todos tratados com REVESTIVE: 3/77 (3,9%) com 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE e 3/32 (9,4%) com 0,10 mg/kg/dia de REVESTIVE. Não houve casos de obstrução intestinal no grupo do placebo. Os inícios variaram de 1 dia a 6 meses. Nos estudos de extensão em adultos, 6 indivíduos adicionais (todos tratados com 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE) apresentaram diagnósticos de obstrução/estenose intestinal, com os inícios variando de 6 dias a 19 meses. Dois dos 6 indivíduos dos estudos clínicos controlados por placebo apresentaram recidiva da obstrução nos estudos da extensão. Dos 8 indivíduos com um episódio de obstrução/estenose intestinal nestes estudos de extensão, 2 exigiram dilatação endoscópica e 1 exigiu intervenção cirúrgica.

Nos estudos clínicos pediátricos (até 165,3 semanas de exposição), 4,2% (4/95) dos pacientes que receberam REVESTIVE apresentaram obstrução intestinal. Nenhum desses eventos levou à descontinuação do tratamento.

Doença Vesical, Biliar e Pancreática

Quanto à doença vesical e biliar nos estudos controlados por placebo em adultos, 3 indivíduos apresentaram diagnósticos de colecistite, todos os quais apresentaram histórico de doença vesical e estavam no grupo da dose de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE. Não foram relatados casos no grupo do placebo. Um destes 3 casos apresentou perfuração da vesícula biliar, sendo submetido à colecistectomia no dia seguinte. Os 2 casos restantes foram submetidos à colecistectomia eletiva em uma data posterior. Nos estudos de extensão em adultos, 4 indivíduos apresentaram um episódio de colecistite aguda; 4 indivíduos apresentaram um novo início de colelitíase; e 1 indivíduo apresentou colestase secundária à obstrução de um stent biliar. Quanto à doença pancreática nos estudos controlados por placebo em adultos, 1 indivíduo (grupo da dose de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE) apresentou um pseudocisto pancreático, diagnosticado após 4 meses de REVESTIVE. Nos estudos de extensão em adultos, 1 indivíduo apresentou diagnóstico de pancreatite crônica; e 1 indivíduo apresentou diagnóstico de pancreatite aguda.

Não houve eventos adversos hepatobiliares ou pancreáticos relacionados à teduglutida nos estudos clínicos pediátricos (até 165,3 semanas de exposição).

Sobrecarga de Líquido

Nos estudos controlados por placebo em adultos, foi relatado edema periférico em 2/59 (3,4%) indivíduos tratados com placebo e 9/109 (8,3%) indivíduos tratados com REVESTIVE; foi relatada sobrecarga de líquido em 1/109 (0,9%) indivíduo no grupo do REVESTIVE. Houve 2 casos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC, 1,8%), 1 dos quais foi relatado como um evento adverso grave e o outro como não grave. O caso grave teve o início após 6 meses, sendo possivelmente associado a um quadro prévio não diagnosticado de hipotireoidismo e/ou de disfunção cardíaca.

Nos estudos clínicos pediátricos (até 165,3 semanas de exposição), houve 1 indivíduo que apresentou um evento adverso não grave, relacionado de edema periférico.

Medicação Oral Concomitante

REVESTIVE pode aumentar a absorção de medicações orais concomitantes, como benzodiazepínicos e agentes psicotrópicos. Um indivíduo nos estudos clínicos controlados por placebo em adultos, no grupo de 0,05 mg/kg/dia de REVESTIVE (com prazepam) apresentou deterioração dramática no estado mental, que progrediu para o coma, durante sua primeira semana da terapia com REVESTIVE. A paciente foi internada na UTI, onde seu nível de benzodiazepínicos foi >300 mcg/L. O REVESTIVE e prazepam foram descontinuados e o coma foi resolvido após 5 dias.

Nos estudos clínicos pediátricos (até 165,3 semanas de exposição), não houve eventos adversos associados ao aumento da absorção de medicações orais.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado

corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

A dose máxima de REVESTIVE estudada durante o desenvolvimento clínico foi de 80 mg/dia por 8 dias. Não foram observadas reações adversas sistêmicas inesperadas. Em caso de superdose, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado pelo médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro – 1.2627.0008

Importado e Registrado por:

Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.
CNPJ 11.635.171/0001-03
Itapevi, Brasil

Produzido por:

Patheon Italia S.p.A.
Monza, Itália

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC 0800-7710345



REV_1224_0826_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/08/2026