



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-298-21-5

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-298-21-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, y nuevas condiciones de conservación para el producto reconstituido para la especialidad medicinal denominada REVESTIVE / TEDUGLUTIDA autorizada por el Certificado N° 59.083.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que asimismo se notifican modificaciones en proceso de elaboración para la especialidad medicinal no encontrándose objeciones a las mismas.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a TAKEDA PHARMA S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada REVESTIVE / TEDUGLUTIDA autorizada por el Certificado N° 59.083 que constan como documentos: : IF-2021-48961398-APN-DECBR#ANMAT, IF-2021-48962231-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-48963691-APN-DECBR#ANMAT; y las nuevas condiciones de conservación del producto reconstituido las cuales serán a partir de la presente disposición: Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente. Aun así, se ha demostrado la estabilidad física y química durante 3 horas a 25°C. Conservar por debajo de 25 °C. No congelar. Se ha demostrado la estabilidad física y química durante 3 horas a 25°C. Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, la solución debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.083., cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-298-21-5

Proyecto de rotulo primario

**Revestivo®
Teduglutida 5 mg**

Venta Bajo Receta

Industria Italiana

Polvo liofilizado.
Vía subcutánea.

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

Contenido: 5 mg de polvo liofilizado.

Lote N°:
Vto.:

Proyecto de Rótulo primario – disolvente

Disolvente para Revestivo®

0,5 ml agua inyectable para reconstitución

Vía subcutánea.

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Langenargen, Alemania.

Lote N°:

Vto.:

Proyecto de rótulo secundario

Revestivo® teduglutida 5 mg Polvo Liofilizado

Venta bajo receta

Industria Italiana

Administración por vía subcutánea.

Composición

Cada vial de polvo contiene:

Principio activo:

teduglutida* 5 mg

Excipientes:

L-Histidina	3,88 mg	Manitol	15,00 mg
Fosfato de sodio monohidrato disódico heptahidrato	0,645 mg		Fosfato 3,435 mg
Hidróxido de sodio (ajuste de pH) clorhídrico (ajuste de pH)		c.s.p pH 7,4	Ácido c.s.p pH 7,4
Agua para inyección			c.s.p 0,5 ml

*Un análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) que se produce en las células de *Escherichia coli* por técnicas de ADN recombinante.

Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 10 mg/ml.

Posología y Modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante 3 horas a 25°C.

Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, la solución debe utilizarse inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Envase conteniendo 28 viales con polvo liofilizado y 28 jeringas prellenadas con agua para inyectable.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.083

Elaborador: Patheon Italia S.p.A., Viale G.B.Stucchi, 110; 20900 Monza, Italia.

Acondicionador secundario: Almac Pharma Services, Seagoe Industrial Estate BT63 5UA, Craigavon, Armagh, UK.

Elaborador del disolvente: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Alemania.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Directora Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica. Línea de atención al paciente: 0800 266 5287 Lote N°:

Vto.:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.01 15:12:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.01 15:12:40 -03:00

Proyecto de Prospecto

Revestive® Teduglutida 5 mg Polvo Liofilizado

Venta bajo receta

Industria Italiana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Principio activo:

teduglutida* 5,00 mg

Excipientes:

L-histidina	3,88 mg
Manitol	15,00 mg
Fosfato de sodio monohidrato	0,645 mg
Fosfato disódico heptahidrato	3,435 mg
Hidróxido de sodio (ajuste de pH)	c.s.p pH 7,4
Ácido clorhídrico (ajuste de pH)	c.s.p pH 7,4
Agua para inyección	c.s.p. 0,5 ml

*Un análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) que se produce en las células de *Escherichia coli* por técnicas de ADN recombinante.

Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de teduglutida en 0,5 ml de solución, que corresponde a una concentración de 10 mg/ml.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, código ATC: A16AX08.

INDICACIONES

Revestive® está indicado para el tratamiento del Síndrome de Intestino Corto en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el período de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción: Se sabe que el análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP 2) humano, es un péptido que secretan las células L intestinales y aumenta el flujo sanguíneo portal e intestinal, inhibe la secreción ácida del estómago y reduce la motilidad intestinal. teduglutida es un análogo del GLP 2. En varios estudios preclínicos, se ha observado que teduglutida preserva la integridad de la mucosa promoviendo la reparación y el crecimiento normal del intestino mediante un aumento de la longitud de las vellosidades intestinales y la profundidad de las criptas.

Efectos farmacodinámicos: Al igual que el GLP 2, teduglutida tiene una longitud de 33 aminoácidos con una sustitución de un residuo de alanina por uno de glicina en la segunda posición del extremo Nterminal. La sustitución de un solo aminoácido con respecto al GLP 2 natural tiene como resultado una resistencia a la degradación *in vivo* por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV), lo cual prolonga la vida media. teduglutida aumenta la longitud de las vellosidades y la profundidad de las criptas del epitelio intestinal.

En base a los hallazgos derivados de los estudios preclínicos (ver secciones “Advertencias y Precauciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”) y al mecanismo de acción propuesto de efectos tróficos sobre la mucosa intestinal, parece haber un riesgo de aumento de neoplasias del intestino delgado y/o del colon. Los estudios clínicos realizados no pudieron excluir ni confirmar el aumento de riesgo. Durante el transcurso de los ensayos, aparecieron varios casos de pólipos benignos en el colon, aunque la frecuencia no aumentó en comparación con los pacientes tratados con placebo. Además de la necesidad de realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos al inicio del tratamiento (ver sección “Advertencias y precauciones”) debe evaluarse la necesidad de aumentar los periodos de revisión en base a las características de cada paciente (ej. edad y enfermedades subyacentes, incidencia previa de pólipos etc.).

Eficacia clínica

Adultos

Revestive® se ha estudiado en 17 pacientes con SIC asignados a cinco grupos de tratamiento con dosis de teduglutida de 0,03, 0,10 o 0,15 mg/kg una vez al día o 0,05 o 0,075 mg/kg dos veces al día, en un ensayo abierto y multicéntrico de determinación de dosis de 21 de duración. El tratamiento favoreció la absorción hídrica gastrointestinal, en aproximadamente 750-1000 ml/día, mejoró la absorción de macronutrientes y electrolitos, redujo la excreción estomal o fecal de líquidos y macronutrientes y favoreció las principales adaptaciones estructurales y funcionales en la mucosa intestinal. Las adaptaciones estructurales fueron de naturaleza transitoria y recuperaron los niveles basales en tres semanas desde la suspensión del tratamiento.

En el estudio pivotal en fase III controlado con placebo y doble ciego en pacientes con SIC que necesitaban nutrición parenteral, 43 pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de Revestive® de 0,05 mg/kg/día y 43 pacientes para recibir placebo durante un máximo de 24 semanas.

La proporción de sujetos tratados con Revestive® que alcanzaron una reducción de las necesidades de nutrición parenteral de entre el 20% y el 100% en las semanas 20 y 24 mostró una diferencia estadísticamente significativa de la del grupo tratado con placebo (27 de 43 sujetos, 62,8%, frente a 13 de 43 pacientes, 30,2%, $p = 0,002$). El tratamiento con Revestive® dio lugar a una reducción de 4,4 l/semana en las necesidades de nutrición parenteral (desde un valor basal pretratamiento de 12,9 litros) frente a la de 2,3 l/semana (desde un valor basal pretratamiento de 13,2 litros) del placebo a las 24 semanas. Veintiún (21) pacientes tratados con Revestive® (48,8%) frente a 9 con placebo (20,9%) alcanzaron al menos una reducción de un día en la administración de nutrición parenteral ($p = 0,008$).

El 97% de los pacientes (37 de 39 pacientes tratados con teduglutida) que completaron el estudio controlado con placebo decidieron continuar en un estudio de extensión a largo plazo, en el que todos los pacientes recibieron 0,05 mg/kg de Revestive® al día durante un máximo de 2 años más. En total 88 pacientes participaron en este estudio de extensión, de los cuales 39 habían sido tratados con placebo y 12 incluidos, pero no aleatorizados, en el estudio anterior; 65 de los 88 pacientes completaron el estudio de extensión. En todos los grupos expuestos a Revestive®, continuó existiendo evidencia del aumento de la respuesta al tratamiento hasta los 2,5 años, en cuanto a la reducción del volumen de nutrición parenteral, obteniéndose días adicionales por semana sin nutrición parenteral y alcanzando un abandono del apoyo parenteral.

Treinta (30) de los 43 pacientes tratados con Revestive® del estudio pivotal que participaron en el estudio de extensión completaron un total de 30 meses de tratamiento. De ellos, 28 pacientes (93%) lograron una reducción del 20% o más del apoyo parenteral. De los pacientes con respuesta en el estudio pivotal que completaron el estudio de extensión, 21 de los 22 (96%) mantuvieron su respuesta a Revestive® después de 2 años más de tratamiento continuado.

La reducción media en la nutrición parenteral (n=30) fue de 7,55 l/semana (una reducción del 65,6% desde el inicio). Diez sujetos abandonaron el apoyo parenteral mientras estaban recibiendo el tratamiento con Revestive® durante 30 meses. A los sujetos se les mantuvo el tratamiento con Revestive® incluso cuando ya no necesitaban más nutrición parenteral. Estos 10 sujetos habían necesitado apoyo nutricional parenteral entre 1,2 y 15,5 años, y con anterioridad al tratamiento con Revestive® habían necesitado entre 3,5 l/semana y 13,4 l/semana de apoyo nutricional parenteral. Al

final del estudio, 21 (70%), 18 (60%) y 18 (60%) de los 30 sujetos que habían completado el estudio lograron una reducción de 1, 2, ó 3 días por semana en el apoyo parenteral, respectivamente.

De los 39 sujetos a quienes se les administró placebo, 29 completaron 24 meses de tratamiento con Revestiv[®]. La reducción media en la nutrición parenteral fue de 3,11 l/semana (una reducción adicional del 28,3%). Dieciséis (55,2%) de los 29 sujetos que completaron el estudio lograron una reducción del 20% o más de nutrición parenteral. Al final del estudio, 14 (48,3%), 7 (24,1%) y 5 (17,2%) pacientes lograron una reducción de 1, 2, o 3 días por semana de nutrición parenteral, respectivamente. Dos (2) de los sujetos abandonaron la nutrición parenteral mientras se les estaba administrando Revestiv[®].

De los 12 sujetos no aleatorizados en el estudio pivotal, 6 completaron 24 meses de tratamiento con Revestiv[®]. La reducción media en la nutrición parenteral fue de 4,0 l/semana (una reducción del 39,4% desde el inicio, el principio del estudio de extensión) y 4 de los 6 que completaron el estudio (66,7%) lograron una reducción del 20% o más de nutrición parenteral. Al final del estudio, 3 (50%), 2 (33%) y 2 (33%) pacientes lograron una reducción de 1, 2, ó 3 días por semana de nutrición parenteral, respectivamente. Uno de los sujetos abandonó la nutrición parenteral mientras se le estaba administrando Revestiv[®].

En otro estudio en fase III controlado con placebo y doble ciego en pacientes con SIC que necesitaban nutrición parenteral, los pacientes recibieron una dosis de teduglutida de 0,05 mg/kg/día ($n = 35$), una dosis de 0,10 mg/kg/día ($n = 32$) o placebo ($n = 16$) durante un máximo de 24 semanas.

El análisis principal de la eficacia de los resultados del estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió 0,10 mg/kg/día de teduglutida y el que recibió placebo, mientras que la proporción de sujetos que estaban recibiendo la dosis recomendada de teduglutida de 0,05 mg/kg/día y que alcanzó, como mínimo, una reducción del 20% de la nutrición parenteral en las semanas 20 y 24 fue estadísticamente diferente, frente a los que recibieron placebo (46% frente al 6,3%, $p < 0,01$). El tratamiento con Revestiv[®] dio lugar a una reducción de 2,5 l/semana en las necesidades de nutrición parenteral (desde un valor basal pretratamiento de 9,6 litros) frente a 0,9 l/semana (desde un valor basal pretratamiento de 10,7 litros) para placebo a las 24 semanas.

El tratamiento con Revestiv[®] indujo la prolongación del epitelio de absorción aumentando de forma significativa la longitud de las vellosidades del intestino delgado.

Sesenta y cinco (65) pacientes participaron en un estudio de seguimiento del SIC durante un período adicional de tratamiento de hasta 28 semanas. Los pacientes tratados con Revestiv[®] mantuvieron la asignación previa de la dosis a lo largo de la fase de extensión, mientras que los pacientes tratados con placebo fueron aleatorizados para recibir tratamiento activo de 0,05 mg/kg/día ó 0,10 mg/kg/día.

De los pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 20% de la nutrición parenteral en las semanas 20 y 24 en el estudio inicial, el 75% mantuvo esta respuesta con Revestiv[®] después de hasta 1 año de tratamiento continuado.

La reducción media del volumen de nutrición parenteral semanal fue de 4,9 l/semana (reducción del 52% con respecto al valor basal) tras un año de tratamiento continuado con teduglutida.

Dos (2) pacientes que recibieron la dosis recomendada de teduglutida abandonaron la nutrición parenteral a las 24 semanas. Otro paciente más abandonó gradualmente la nutrición parenteral en el estudio de extensión.

Población pediátrica:

Los datos de eficacia presentados derivan de 2 estudios controlados en pacientes pediátricos de hasta 24 semanas de duración. Estos estudios incluyeron 101 pacientes en los siguientes grupos de edad: 5 pacientes de 1 - 2 años, 56 pacientes de 2 a <6 años, 32 pacientes de 6 a <12 años, 7 pacientes de 12 a <17 años y 1 paciente de 17 a <18 años. A pesar del tamaño limitado de la muestra, que no permitió comparaciones estadísticas significativas, se observaron en todos los grupos de edad, reducciones numéricas clínicamente significativas en el requisito de soporte parenteral.

teduglutida se analizó en un estudio clínico abierto de 12 semanas de duración realizado en 42 pacientes pediátricos de 1 a 14 años de edad con SIC que dependían de la nutrición parenteral. Los objetivos del estudio fueron evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de teduglutida frente al tratamiento de referencia. Se investigaron tres dosis de teduglutida (0,0125 mg/Kg/ día [n=8], 0,025 mg/Kg/día [n=14] y 0,05 mg/Kg/día [n=15]) durante 12 semanas. Cinco (5) sujetos fueron incluidos en el grupo del tratamiento estándar.

Abandono completo

Tres sujetos (3/15, 20 %) abandonaron la nutrición parenteral mientras recibían la dosis recomendada de teduglutida en la semana 12. Tras un periodo de reposo farmacológico de 4 semanas, dos de estos sujetos reanudaron el apoyo nutricional parenteral.

Reducción del volumen de nutrición parenteral

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, el cambio medio del volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial observado en la población ITT en la semana 12 fue del -2,57 ($\pm 3,56$) l/semana, que equivale a una reducción media del -39,11% ($\pm 40,79$) frente al 0,43 ($\pm 0,75$) l/semana, que equivale a un aumento del 7,38% ($\pm 12,76$) en el grupo del tratamiento estándar. En la semana 16 (4 semanas después del final del tratamiento), las reducciones del volumen de nutrición parenteral eran todavía evidentes, aunque inferiores a las observadas en la semana 12, cuando los sujetos todavía recibían teduglutida (reducción media 31,8% ($\pm 39,26$) frente a un aumento del 3,92% ($\pm 16,62$) en el grupo del tratamiento estándar).

Reducción del aporte calórico en la nutrición parenteral

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, en la semana 12 se produjo un cambio medio del aporte calórico en la nutrición parenteral con respecto al valor inicial del -35,11% ($\pm 53,04$), en la población ITT. El cambio correspondiente en el grupo del tratamiento estándar fue del 4,31% ($\pm 5,36$). En la semana 16, el aporte calórico en la nutrición parenteral siguió disminuyendo con cambios porcentuales medios con respecto al valor inicial del -39,15% ($\pm 39,08$) frente al -0,87% ($\pm 9,25$) en el grupo del tratamiento estándar.

Aumento del volumen de nutrición parenteral y de las calorías enterales

De acuerdo con los datos de prescripción, el cambio porcentual medio del volumen enteral con respecto al valor inicial observado en la población ITT en la semana 12 fue del 25,82% ($\pm 41,59$), frente al 53,65% ($\pm 57,01$), en el grupo de tratamiento estándar. El aumento correspondiente de las calorías enterales fue del 58,80 % ($\pm 64,20$), frente al 57,02 % ($\pm 55,25$) en el grupo del tratamiento estándar.

Reducción del tiempo de infusión

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, la reducción media con respecto al valor inicial en el número de días/ semanas con nutrición parenteral observado en la población ITT en la semana 12 fue de -1,36 ($\pm 2,37$) días/semanas, que se corresponde con una reducción porcentual del -24,49% ($\pm 42,46$). No se observó ningún cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar. Cuatro de los sujetos (26,7%) que recibían la dosis recomendada de teduglutida lograron al menos una reducción de 3 días en las necesidades de nutrición parenteral.

En la semana 12, de acuerdo con los datos del diario del paciente, los sujetos mostraron reducciones porcentuales medias del 35,55% ($\pm 35,23$) horas/ día con respecto al valor inicial, que se correspondieron con reducciones en las horas/días de nutrición parenteral de -4,18 ($\pm 4,08$), mientras que los sujetos en el grupo del tratamiento estándar mostraron un cambio mínimo en este parámetro en el mismo intervalo de tiempo.

Se realizó otro estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 24 semanas de duración en 59 sujetos pediátricos de edades comprendidas entre 1 y 17 años que dependían del soporte parenteral. El objetivo era evaluar la seguridad/tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de teduglutida. Se estudiaron dos dosis de teduglutida: 0,025 mg/kg/día (n=24) y 0,05 mg/kg/día (n=26); se incluyeron 9 pacientes en el grupo del tratamiento estándar. La aleatorización se estratificó por edad en los grupos de dosis. Los siguientes resultados corresponden a la población ITT a la dosis recomendada de 0,05 mg/kg/día.

Abandono completo

Tres (3) pacientes pediátricos del grupo de 0,05 mg/kg alcanzaron el criterio de valoración adicional de abandono del soporte parenteral por completo en la semana 24.

Reducción del volumen de nutrición parenteral

Según los datos de los diarios de los sujetos, 18 pacientes (69,2 %) del grupo de 0,05 mg/kg alcanzaron la variable principal de una reducción ≥ 20 % en el volumen de nutrición parenteral por vía IV al final del tratamiento con respecto al valor inicial; en el grupo del tratamiento estándar, 1 paciente (11,1 %) alcanzó esta variable. El cambio medio en el volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial en la semana 24, según los datos de los diarios de los sujetos, fue de -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/día, lo que corresponde a -41,57 % ($\pm 28,90$); el cambio medio en el grupo del tratamiento estándar fue de -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/día (lo que corresponde a -10,21 % [$\pm 13,59$]).

Reducción del tiempo de infusión

En la semana 24, se produjo una reducción del tiempo de infusión de -3,03 ($\pm 3,84$) horas al día en el grupo de 0,05 mg/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual de -26,09 % ($\pm 36,14$). El cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar fue de -0,21 ($\pm 0,69$) horas al día (1,75 % [$\pm 5,89$]).

La reducción media con respecto al valor inicial en la semana 24 en el número de días por semana con nutrición parenteral, según los datos de los diarios de los sujetos, fue de -1,34 ($\pm 2,24$) días por semana, lo que corresponde a una reducción porcentual de -21,33 % ($\pm 34,09$). No se produjo ninguna reducción de los días por semana de nutrición parenteral mediante infusión IV en el grupo del tratamiento estándar.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: teduglutida se absorbió rápidamente en los lugares de inyección subcutánea con concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente a las 3-5 horas después de la administración de la dosis, a todas las dosis. La biodisponibilidad absoluta de teduglutida administrada por vía subcutánea es elevada (88%). No se observó acumulación de teduglutida tras la administración subcutánea repetida.

Distribución: Después de la administración por vía subcutánea, teduglutida presenta un volumen de distribución aparente de 26 litros en pacientes con SIC.

Biotransformación: Se desconoce el metabolismo de teduglutida. Al tratarse de un péptido, es probable que siga el mecanismo principal del metabolismo peptídico.

Eliminación: La vida media de eliminación terminal de teduglutida es de aproximadamente 2 horas. Tras la administración intravenosa, el clearance plasmático de teduglutida fue aproximadamente de 127 ml/h/kg, lo cual es equivalente a la velocidad de filtración glomerular (VFG). La eliminación renal se confirmó en un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia renal. No se observó acumulación de teduglutida tras administraciones repetidas por vía subcutánea.

Linealidad de la dosis: La velocidad y el grado de absorción de teduglutida son proporcionales a la dosis, tanto a dosis únicas como a dosis repetidas de hasta 20 mg, por vía subcutánea.

Farmacocinética en subpoblaciones

Población pediátrica

Tras la administración por vía subcutánea, el modelo farmacocinético poblacional mostró que la $C_{m\acute{a}x}$ de teduglutida había sido similar entre los diferentes grupos de edad. Sin embargo, se observaron una menor exposición (AUC) y una vida media más corta en los pacientes pediátricos de 1 a 17 años, en comparación con los adultos. El perfil farmacocinético de teduglutida en esta población pediátrica, determinado por la eliminación y el volumen de distribución, fue diferente al observado en los adultos

tras corregir las diferencias de peso corporal. Concretamente, la eliminación disminuye a medida que aumenta la edad desde el primer año de vida hasta la edad adulta. No hay datos disponibles para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada o grave y nefropatía terminal (NPT).

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre ambos sexos.

Población de edad avanzada

En un estudio en fase I no pudieron detectarse diferencias en la farmacocinética de teduglutida en sujetos sanos menores de 65 años comparada con la de mayores de 65 años. La experiencia en sujetos mayores de 75 años es limitada.

Insuficiencia hepática

En un estudio en fase I se analizó el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de teduglutida tras la administración subcutánea de 20 mg. La exposición máxima y el grado de exposición total de teduglutida tras una única dosis subcutánea de 20 mg fueron menores (entre un 10% y un 15%) en sujetos con insuficiencia hepática moderada que en sujetos sanos utilizados como control.

Insuficiencia renal

En un estudio en fase I se analizó el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de teduglutida tras la administración subcutánea de 10 mg. En casos de insuficiencia renal progresiva hasta incluyendo nefropatía terminal, los principales parámetros farmacocinéticos de teduglutida aumentaron hasta un factor de 2,6 (AUC_{inf}) y de 2,1 (C_{max}), en comparación con sujetos sanos.

Datos preclínicos de seguridad

Se han observado hiperplasia de la vesícula biliar, los conductos biliares hepáticos y los conductos pancreáticos, en estudios de toxicidad subcrónica y crónica. Estas observaciones estuvieron posiblemente asociadas a la farmacología esperada de teduglutida y fueron reversibles, en mayor o menor medida, en un periodo de recuperación de 8 a 13 semanas, tras administración crónica.

Reacciones en el lugar de la inyección:

En estudios preclínicos se encontraron inflamaciones granulomatosas graves asociadas al lugar de la inyección.

Carcinogenicidad / mutagenicidad:

La batería de pruebas estándar de genotoxicidad para teduglutida fue negativa.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas, las neoplasias benignas asociadas al tratamiento incluyeron tumores del epitelio de los conductos biliares en machos expuestos a niveles de teduglutida en plasma de aproximadamente 32 y 155 veces más elevado que el obtenido en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada (incidencia de 1 de 44 y 4 de 48, respectivamente). Se observaron adenomas de la mucosa del yeyuno en 1 de 50 ratas macho, y en 5 de 50 ratas macho expuestas a niveles de teduglutida en plasma de aproximadamente 10 y 155 veces por encima del obtenido en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada. Además, se observó un adenocarcinoma de yeyuno en una rata macho a la que se le administró la dosis más baja probada (margen de exposición plasmática animal/humano aproximadamente 10 veces superior).

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo:

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo con teduglutida en ratas y conejos a dosis de 0, 2, 10 mg/kg/día y 50 mg/kg/día por vía subcutánea. En estudios para analizar la fertilidad, el desarrollo embrionario y el desarrollo pre y posnatal, teduglutida no se asoció a efectos sobre la actividad reproductora ni parámetros prenatales o del desarrollo. Los datos farmacocinéticos mostraron que la exposición a teduglutida de fetos de conejo y ratas lactantes fue muy baja.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del Síndrome de Intestino Corto (SIC).

El tratamiento no se debe iniciar hasta que se asuma razonablemente que un paciente está estable después de un periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento debe interrumpirse si no se consigue una mejora general en la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Revestive® es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 1. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, debe considerarse cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en algunos pacientes, con el fin de optimizar la tolerabilidad del tratamiento. Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Los datos limitados de los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes pueden necesitar más tiempo para responder al tratamiento (es decir, aquellos que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal) Si no se logra una mejoría general después de 12 meses, se debe reconsiderar la necesidad de continuar el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento continuado para los pacientes que han dejado la nutrición parenteral.

Tabla 1

Peso corporal	Volumen a inyectar
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

Población pediátrica (≥ 1 año)

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC pediátrico.

La dosis recomendada de Revestive® en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es la misma que en adultos (0,05 mg/kg de peso corporal subcutáneamente una vez al día). El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la tabla 2.

Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día. Se recomienda un período de tratamiento de 6 meses, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento. En niños menores de 2 años, el tratamiento se debe evaluar tras 12 semanas. No se dispone de datos en pacientes pediátricos después de 6 meses (ver sección "Propiedades Farmacodinámicas").

Tabla 2

Peso Corporal	Volumen de Inyección
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
Peso Corporal	Volumen de Inyección
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Ver Tabla 1 del apartado "Adultos"

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal moderada y grave (clearance de creatinina inferior a 50 ml/min) y nefropatía terminal, la dosis diaria se debe reducir un 50% (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, según un estudio realizado en sujetos de grado B en la clasificación Child-Pugh. Revestiv[®] no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones "Advertencias y precauciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Revestiv[®] en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

Modo de administración

La solución reconstituida debe administrarse por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo. Revestiv[®] no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Instrucciones de reconstitución:

La determinación del número de viales necesarios para la administración de una dosis debe basarse en el peso del paciente y la dosis recomendada de 0,05 mg/kg/día. En cada consulta, el médico debe pesar al paciente, determinar la dosis diaria para administrarle hasta la siguiente consulta e informar al paciente según corresponda.

En la sección “*Posología*” se presenta una tabla con el volumen de inyección por peso corporal: Según la dosis recomendada tanto para los pacientes adultos como para los pacientes pediátricos.

La jeringa prellenada debe ensamblarse con el émbolo y la aguja para la reconstitución.

El polvo del vial debe disolverse añadiendo todo el disolvente de la jeringa prellenada.

No se debe agitar el vial, pero se puede rodar entre las palmas de las manos y suavemente de arriba abajo una vez. Cuando en el vial se haya formado una solución transparente e incolora, se debe succionar la solución con una jeringa para inyección de 1 ml con escala a intervalos de 0,02 ml o menos (no incluida en el envase).

Si se necesitan dos viales, el procedimiento se debe repetir para el segundo vial y la solución adicional se debe transferir a la jeringa para inyección que contiene la solución del primer vial. Cualquier volumen que exceda la dosis prescrita en ml debe expulsarse y desecharse.

La solución debe inyectarse por vía subcutánea en una zona despejada del abdomen, o si no es posible, en el muslo (ver “*Modo de administración*”) utilizando una aguja para inyección subcutánea.

Las instrucciones detalladas sobre la preparación y la inyección de Revestiv[®] se adjuntan en el prospecto para el paciente.

La solución no debe utilizarse si presenta un aspecto turbio o contiene partículas.

Este producto es para un solo uso.

El medicamento que no haya sido utilizado y todos los materiales de desecho deben ser eliminados de acuerdo a la normativa local.

Todas las agujas y jeringas deben desecharse en contenedores para eliminación de objetos punzantes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a trazas de residuos de tetraciclinas. Posible neoplasia maligna o neoplasia maligna activa.

Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Revestiv[®] a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener el vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Adultos

Pólipos colorrectales

En el momento de comenzar el tratamiento con Revestiv[®], se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imágenes alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestiv[®]. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (ej. edad, enfermedad subyacente). Ver también sección “Propiedades farmacodinámicas”. Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes

para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna colorrectal, debe suspenderse el tratamiento con Revestive® (ver sección “Contraindicaciones”)

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna debe suspenderse el tratamiento con Revestive® (ver secciones “Contraindicaciones” y “Datos preclínicos de seguridad”)

Vesícula biliar y conductos biliares

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive®.

Pancreopatías

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive®.

Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar, conductos biliares, y páncreas

Se debe mantener a los pacientes con SIC bajo una estrecha vigilancia de acuerdo a las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del intestino delgado, vesícula biliar, conductos biliares, y páncreas, para detectar signos y síntomas. Si fuese necesario también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

Obstrucción intestinal

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive®.

Sobrecarga de líquido y equilibrio hidroelectrolítico

A fin de evitar la sobrecarga de líquidos o la deshidratación, es preciso ajustar cuidadosamente el apoyo parenteral de los pacientes que reciben Revestiv[®]. Se debe vigilar estrechamente el balance hídrico y el equilibrio hidroelectrolítico durante el tratamiento, en especial durante la respuesta terapéutica inicial y en caso de suspensión del tratamiento con Revestiv[®].

Sobrecarga de líquidos:

Se han observado casos de sobrecarga de líquido en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo.

Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, hinchazón facial, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestiv[®].

Deshidratación:

Los pacientes con SIC son susceptibles de sufrir deshidratación que podría conducir a insuficiencia renal aguda. Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestiv[®]. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Patologías clínicas especiales

Revestiv[®] no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (ej. cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas, o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años (ver sección "Contraindicaciones"). Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestiv[®].

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestiv[®] en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestiv[®] se debe realizar con precaución.

Población Pediátrica

Consultar también las precauciones generales para adultos que se incluyen en esta sección.

Neoplasia/ Pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestiv[®], todos los niños y adolescentes deben someterse a un análisis de sangre oculta en heces. Es necesario realizar una colonoscopia/ sigmoidoscopia, si hay signos de sangre en las heces sin causa identificada. Posteriormente, se deben realizar anualmente

"Proyecto de Prospecto REVESTIVE Vs. 2.0 CCDS 6.0 Revisión: 04/2021"

análisis de sangre oculta en heces a los niños y a los adolescentes que estén recibiendo tratamiento con Revestive®.

Se recomienda realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento, posteriormente cada cinco años mientras reciben tratamiento continuo con Revestive®, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive® a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas (ver sección “Contraindicaciones”).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Un estudio *in vitro* apunta a que teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco. En base al efecto farmacodinámico de teduglutida, existe un riesgo de aumento de la absorción de los medicamentos que se usan de forma concomitante (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo:

No hay datos relativos al uso de Revestive® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección “Datos preclínicos de seguridad”). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Revestive® durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si teduglutida se excreta en la leche materna. En ratas, la concentración media de teduglutida en la leche fue inferior al 3% de la concentración plasmática materna tras una única inyección subcutánea de 25 mg/kg. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Revestive® durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de teduglutida sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales no han mostrado alteración en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Revestive® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se han notificado casos de síncope en estudios clínicos (ver sección “Reacciones Adversas”). En estos casos, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de 2 estudios clínicos con Revestive®, controlados con placebo en 109 pacientes con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52% de los pacientes tratados con Revestive® presentaron reacciones adversas (frente al 36% del grupo con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45%), infecciones en las vías respiratorias (28%) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas (26%), reacciones en el lugar de la inyección (26%), cefalea (16 %) y vómitos (14%). Aproximadamente el 38% de los pacientes con estoma presentaron

“Proyecto de Prospecto REVESTIVE Vs. 2.0 CCDS 6.0 Revisión: 04/2021”

complicaciones en la estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes expuestos a 0,05 mg/kg/día de Revestiv[®] durante un máximo de 30 meses en un estudio de extensión abierto a largo plazo.

Tabla de reacciones adversas:

A continuación, se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia post-comercialización se muestran en *cursiva*.

Frecuencia Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio*	<i>Enfermedad pseudo-gripal</i>		
Trastornos del sistema inmunológico				<i>Hipersensibilidad</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Distensión abdominal Vómitos Náuseas	Pólipo colorrectal Estenosis colónica Flatulencia Obstrucción intestinal Estenosis del conducto pancreático Pancreatitis† Estenosis del intestino delgado	Pólipo en el duodeno	<i>Pólipo gástrico</i>
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección□	Edema periférico		<i>Retención de líquidos</i>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones en la estoma gastrointestinal			
<p>*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior.</p> <p>†Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, <i>pancreatitis aguda</i> y pancreatitis crónica.</p> <p>□Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.</p>				

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestiv[®] desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3% (2/60) en el mes 3, del 17% (13/77) en el mes 6, del 24% (16/67) en el mes 12, del 33% (11/33) en el mes 24 y del 48% (14/29) en el mes 30. En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron Revestiv[®] durante ≥ 2 años, el 28% de los pacientes desarrolló anticuerpos frente a proteínas de *E. coli* (proteínas residuales de la célula huésped procedentes de la fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestiv[®].

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26% de los pacientes de SIC tratados con Revestiv[®], comparado con el 5% de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección (ver sección "Datos preclínicos de seguridad"). La mayoría de las reacciones fueron intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

Proteína C reactiva

"Proyecto de Prospecto REVESTIVE Vs. 2.0 CCDS 6.0 Revisión: 04/2021"

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con Revestiv[®], que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con Revestiv[®], los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con Revestiv[®] durante un máximo de 30 meses.

Población pediátrica

En dos ensayos clínicos completados se incluyeron 87 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) y se les expuso a teduglutida durante un periodo de hasta 6 meses. Ningún paciente abandonó los estudios debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida (incluyendo el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas, y la inmunogenicidad) en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos. No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para la población pediátrica. No se dispone de datos para niños menores de 1 año de edad.

Notificación de sospechas de efectos adversos

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. **SOBREDOSIFICACIÓN**

La dosis máxima de teduglutida estudiada durante el desarrollo clínico fue de 86 mg/día durante 8 días. No se observaron reacciones adversas sistémicas inesperadas (ver sección "Reacciones Adversas").

En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente. Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante 3 horas a 25°C.

Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, la solución debe utilizarse inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 28 viales con polvo liofilizado y 28 jeringas prellenadas con agua para inyectable.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.083

Elaborador: Patheon Italia S.p.A.; Viale G.B.Stucchi, 110; 20900 Monza (MB) Italia.

"Proyecto de Prospecto REVESTIVE Vs. 2.0 CCDS 6.0 Revisión: 04/2021"

Acondicionador Secundario: Almac Pharma Services, Seagoe Industrial Estate BT63 5UA, Craigavon, Armagh, UK.

Elaborador del disolvente: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Alemania.

Importado y comercializado por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Directora Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Fecha última revisión: Disposición

Nº:

CCDS: Vs 6.0

“Proyecto de Prospecto REVESTIVE Vs. 2.0 CCDS 6.0 Revisión: 04/2021”



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.01 15:13:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.01 15:14:01 -03:00

Información para el paciente

Revestive® teduglutida 5 mg Polvo Liofilizado

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Revestive® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Revestive®
3. Cómo usar Revestive®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Revestive®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Revestive® y para qué se utiliza

Revestive® contiene el principio activo teduglutida. Mejora la absorción intestinal de nutrientes y líquidos de su tracto gastrointestinal (intestino).

Revestive® se utiliza para el tratamiento del síndrome de intestino corto en adultos, niños y adolescentes (de 1 año de edad o mayores). El síndrome de intestino corto es un trastorno que se produce por una incapacidad de absorber los nutrientes de los alimentos y el agua en su recorrido por el intestino. Generalmente está causado por la extirpación quirúrgica, parcial o total, del intestino delgado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Revestive®

No use Revestive®

- si es alérgico a la teduglutida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a trazas de residuos de tetraciclinas; - si padece o cree que puede padecer cáncer.
- si ha padecido cáncer en alguna parte del tracto gastrointestinal, como el hígado, la vesícula biliar o los conductos biliares, en los últimos cinco años.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Revestive®:

- si padece insuficiencia hepática grave. Su médico lo tendrá en cuenta a la hora de recetarle este medicamento.
- si padece alguna enfermedad cardiovascular (que afecta al corazón y/o de los vasos sanguíneos) tales como presión sanguínea alta (hipertensión) o corazón débil (insuficiencia cardíaca). Los síntomas incluyen aumento brusco de peso, hinchazón en los tobillos y/o dificultad para respirar.
- si presenta otras enfermedades graves que no están bien controladas. Su médico lo tendrá en cuenta a la hora de recetarle este medicamento.
- si padece insuficiencia renal. Es posible que su médico tenga que darle una dosis más baja de este medicamento.

En el momento de iniciar o mientras esté recibiendo el tratamiento con Revestive[®], su médico puede ajustar la cantidad de líquidos o nutrición por vía intravenosa que recibe.

Revisiones médicas antes y durante el tratamiento con Revestive[®]

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, su médico necesitará hacerle una colonoscopia (un procedimiento para observar el interior del colon y el recto) para detectar la presencia de pólipos (pequeños crecimientos anómalos) y eliminarlos. Se recomienda que su médico realice estas exploraciones una vez al año durante los 2 primeros años tras el inicio del tratamiento y después, como mínimo, una vez cada cinco años. Si se hallan pólipos antes o durante el tratamiento con Revestive[®], su médico decidirá si debe continuar usando este medicamento. Si durante la colonoscopia se le diagnostica cáncer, no deberá usar Revestive[®]. El médico vigilará sus electrolitos y líquidos corporales ya que un desequilibrio podría provocar sobrecarga de líquidos o deshidratación.

Su médico tendrá especial cuidado y hará un seguimiento de la función de su intestino delgado y de los signos y síntomas que indiquen problemas en su vesícula biliar, conductos biliares y páncreas.

Niños y adolescentes

Revisiones médicas antes y durante el tratamiento con Revestive[®]

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, si el niño tiene por lo menos 12 años de edad, tendrá que haberse sometido recientemente (es decir, en un plazo máximo de 1 año) a una colonoscopia (un procedimiento para observar el interior del colon y el recto) para detectar la presencia de pólipos (pequeños crecimientos anómalos) y eliminarlos. Se debe someter también a este procedimiento si el niño tiene menos de 12 años de edad y presenta sangre en las heces. Si se hallan pólipos antes del tratamiento con Revestive[®], su médico decidirá si debe continuar usando este medicamento. Si durante la colonoscopia se le diagnostica cáncer, no debe usar Revestive[®]. Su médico le realizará más colonoscopias mientras siga recibiendo tratamiento con Revestive[®]. El médico vigilará los electrolitos y líquidos corporales de su hijo ya que un desequilibrio podría provocar sobrecarga de líquidos o deshidratación.

Niños menores de 1 año de edad

Este medicamento no debe utilizarse en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos con Revestive[®] para este grupo de edad.

Otros medicamentos y Revestive[®]

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Puede que Revestive[®] afecte a la forma en que otros medicamentos se absorben en el intestino y, por tanto, al buen funcionamiento de éstos. Es posible que su médico tenga que cambiarle la dosis de otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Revestive[®] si está embarazada o en periodo de lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede provocar mareo. Si esto sucediera, no conduzca ni utilice máquinas hasta que se encuentre mejor.

Información importante sobre algunos componentes de Revestive®

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”. Hay que tener precaución si usted es hipersensible a las tetraciclinas (ver la sección “No use Revestive®”).

3. Cómo usar Revestive®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

2

Dosis: La dosis diaria recomendada es 0,05 mg por kg de peso corporal. La dosis se dará en mililitros (ml) de solución.

Su médico decidirá la dosis más adecuada para usted dependiendo de su peso corporal. Su médico le indicará la dosis a inyectar. Si no es así, o tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Uso en niños y adolescentes

Revestive® puede utilizarse en niños y adolescentes (de 1 año o mayores). Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

Cómo usar Revestive®

Revestive® se inyecta bajo la piel (vía subcutánea) una vez al día. La inyección puede administrársela el propio paciente u otra persona, por ejemplo, su médico, cuidador o enfermero. Si se está inyectando el medicamento usted mismo, o se lo está inyectando su cuidador, tanto usted como su cuidador deben recibir la formación adecuada por parte de su médico o enfermero. Encontrará las instrucciones detalladas para la inyección al final de este prospecto.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted o su hijo reciban una dosis de Revestive®, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

Si usa más Revestive® del que debe

Si, de forma accidental, se inyecta más Revestive® del indicado por su médico, debe ponerse en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Revestive®

Si olvida usar este medicamento (o no puede usarlo a su hora habitual), utilícelo lo antes posible ese mismo día. Nunca utilice más de una inyección en el mismo día. No utilice una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Revestive®

Continúe usando este medicamento durante el tiempo que su médico le indique. No deje de usar este medicamento sin consultarlo con su médico, ya que una interrupción repentina puede provocar cambios en el equilibrio de líquidos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Solicite atención médica inmediatamente si se produce alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes, (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Insuficiencia cardíaca congestiva. Contacte con su médico si presenta cansancio, dificultad para respirar o inflamación de los tobillos o de las piernas.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis). Contacte con su médico o con un servicio de urgencias si sufre intenso dolor de estómago y fiebre.
- Obstrucción intestinal (obstrucción del intestino). Contacte con su médico o con un servicio de urgencias si sufre intenso dolor de estómago, vómitos y estreñimiento.
- Reducción del flujo de bilis desde la vesícula biliar y/o inflamación de la vesícula biliar. Contacte con su médico o con un servicio de urgencias si presenta color amarillento de la piel y la zona blanca de los ojos, picor, orina oscura y heces de color claro o si sufre dolor en el lado superior derecho o en la mitad de la zona del estómago.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Desmayo. Si la frecuencia cardíaca y la respiración son normales y se despierta rápido, informe a su médico. En otros casos, solicite asistencia lo antes posible.

3

Otros efectos adversos incluidos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección del tracto respiratorio (cualquier infección en los senos nasales, garganta, vías respiratorias o pulmones).
- Dolor de cabeza.
- Dolor de estómago, hinchazón del estómago, sensación de mareo (náuseas), inflamación del estoma (abertura artificial para la eliminación de desechos), vómitos.
- Enrojecimiento, dolor o inflamación en el lugar de la inyección.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Gripe o síntomas pseudogripales - Disminución del apetito
- Hinchazón de manos y/o pies.
- Problemas para dormir, ansiedad
- Tos, dificultad para respirar
- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el intestino grueso.
- Gases (flatulencia)
- Estrechamiento o bloqueo del conducto del páncreas, que puede producir inflamación del páncreas.
- Inflamación de la vesícula biliar.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el intestino grueso.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Retención de líquidos
- Pólipos (crecimiento de pequeñas masas anormales) en el intestino grueso.

Uso en niños y adolescentes

En general, los efectos adversos en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos. No se dispone de datos para los niños menores de 1 año de edad.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-

3331234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Revestiv[®]

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja, el vial y la jeringa prellenada después de Vto.

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. Aun así, se ha demostrado estabilidad química y física durante 3 horas a 25° C.

No utilice este medicamento si observa turbidez o partículas.

4

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. Todas las agujas y jeringas deben desecharse en contenedores para eliminación de objetos punzantes.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Revestiv[®]

- El principio activo es teduglutida. Un vial de polvo contiene 5 mg de teduglutida. Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 10 mg/ml.
- Los demás componentes son L-histidina, manitol, fosfato de sodio monohidrato y fosfato disódico heptahidrato, hidróxido de sodio (ajuste de pH), ácido clorhídrico (ajuste de pH).
- El disolvente contiene agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Revestiv[®] es un polvo y un disolvente para solución inyectable (5 mg de teduglutida en vial, 0,5 ml de disolvente en jeringa prellenada).

El polvo es blanco y el disolvente es transparente e incoloro.

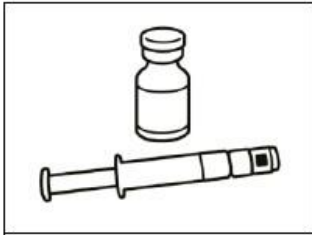
Revestiv[®] se presenta en envases de 28 viales de polvo con 28 jeringas prellenadas.

Instrucciones para la preparación e inyección de Revestiv[®]

Información importante:

- Lea el prospecto antes de usar Revestiv[®].
- Revestiv[®] se inyecta por debajo de la piel (vía subcutánea).
- No inyectar Revestiv[®] en una vena (vía intravenosa) ni en un músculo (vía intramuscular).
- Mantenga Revestiv[®] fuera de la vista y el alcance de los niños.
- No use Revestiv[®] después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja, el vial y la jeringa prellenada.
- Conservar por debajo de 25°C.
- No congelar.

- Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución se debe usar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 3 horas a 25°C.
- No use Revestiv[®] si nota que la solución está turbia o contiene partículas.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no usa. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.
- Tire todas las agujas y jeringas en un recipiente para objetos punzantes.



Materiales incluidos en el envase:

- 28 viales con 5 mg de teduglutida en forma de polvo.
- 28 jeringas prellenadas con disolvente.

Material necesario, pero no incluido en el envase:

- Agujas para reconstitución (grosor 22G, largo 1½" (0,7 x 40 mm))
- Jeringas para inyección de 0,5 ml o 1 ml (con escala de intervalos de 0,02 ml o menores). **Para los niños, se puede utilizar una jeringa para inyección de 0,5 ml (o más pequeña)**

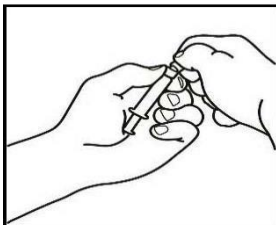
5

- Agujas finas para inyección subcutánea (p.ej., grosor 26G, largo 5/8" (0,45 x 16 mm)) o agujas más pequeñas para niños, si procede).
- Toallitas impregnadas con alcohol.
- Hisopos de algodón impregnados con alcohol.
- Contenedor para objetos punzantes donde desechar las jeringas y agujas usadas de forma segura.

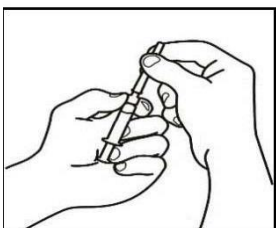
NOTA: Antes de comenzar, lávese las manos y asegúrese de que dispone de una superficie limpia donde manipular los materiales antes de proceder.

1. Monte la jeringa prellenada

Una vez preparado todo el material, debe montar la jeringa prellenada. A continuación, se muestra el procedimiento a seguir:



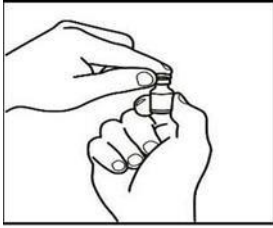
1.1 Tome la jeringa prellenada con el disolvente y retire la parte superior del tapón plástico blanco de la jeringa prellenada de manera que pueda colocar la aguja de reconstitución.



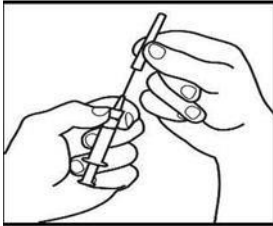
1.2 Acople la aguja de reconstitución (22G 1½" (0,7 x 40 mm)) en la jeringa prellenada ya montada enroscando en el sentido de las agujas del reloj.

2. Disuelva el polvo

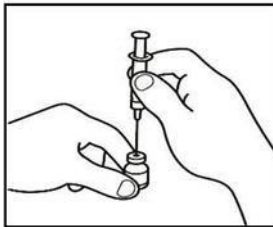
Ahora ya puede disolver el polvo con el disolvente.



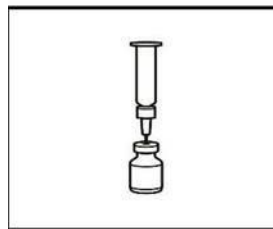
2.1 Retire el precinto verde del vial de polvo, limpie la parte superior con una gasa empapada en alcohol y déjela secar. No toque la parte superior del vial.



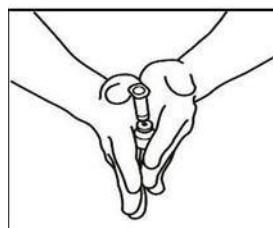
2.2 Retire el capuchón de la aguja de reconstitución de la jeringa precargada con el disolvente, sin tocar la punta de la aguja.



2.3 Tome el vial de polvo e introduzca la aguja de reconstitución acoplada a la jeringa precargada ya montada a través del centro del tapón de goma; a continuación, presione cuidadosamente el émbolo, hasta el fondo, para inyectar todo el contenido del disolvente dentro del vial.

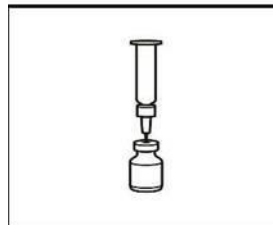


2.4 Deje la aguja de reconstitución y la jeringa vacía en el vial. Deje reposar el contenido durante aproximadamente 30 segundos.



2.5 Haga rodar suavemente el vial entre las palmas de sus manos durante unos 15 segundos. A continuación, invierta el vial con cuidado y vuelva a colocarlo en su posición original, una sola vez, con la aguja de reconstitución y la jeringa vacía aún en el vial.

NOTA: No agite el vial. La agitación del vial puede producir espuma, que hace que sea difícil extraer la solución del vial.



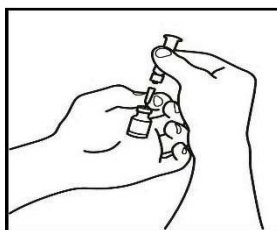
2.6 Deje reposar el contenido del vial unos dos minutos.

2.7 Observe si el vial contiene polvo sin disolver. Si aún queda polvo no disuelto, repita los pasos 6 y 7. No agite el vial. Si aún queda polvo sin disolver, deseche el vial y repita el procedimiento desde el principio con un nuevo vial.

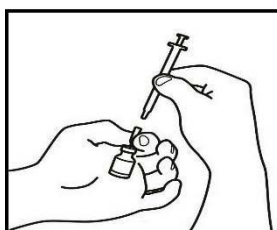
NOTA: La disolución final debe ser transparente. Si la disolución está turbia o contiene partículas, no debe inyectarse.

NOTA: Una vez preparada, la solución debe usarse inmediatamente. Debe conservarse por debajo de 25° C durante un máximo de tres horas.

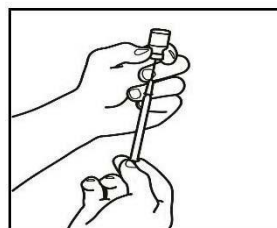
3. Prepare la jeringa para la inyección



3.1 Extraiga la jeringa de reconstitución de la aguja de reconstitución que aún está en el vial y deseche la jeringa de reconstitución.

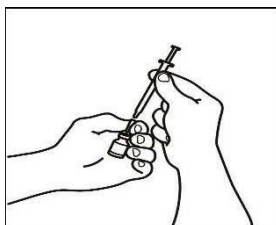


3.2 Tome la jeringa de inyección y acóplela a la aguja de reconstitución que aún está en el vial.

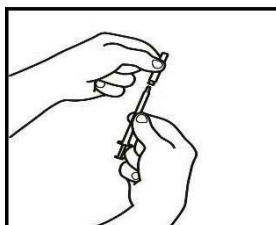


3.3 Invierta el vial, de forma que quede boca abajo, deslice la punta de la aguja de reconstitución cerca del tapón y tire suavemente del émbolo para llenar la jeringa con el medicamento.

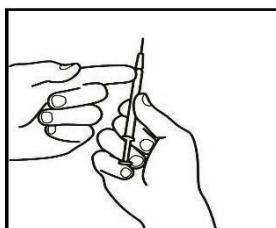
NOTA: Si su médico le ha indicado que necesita dos viales, prepare una segunda jeringa precargada con disolvente y un segundo vial de polvo, tal y como se muestra en los pasos 1 y 2. Con la misma jeringuilla que acaba de utilizar, extraiga la disolución del segundo vial repitiendo el paso 3.



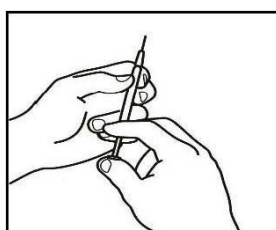
3.4 Retire la jeringa de inyección de la aguja de reconstitución dejando la aguja en el vial. Tire el vial y la aguja de reconstitución al recipiente para objetos punzantes.



3.5 Tome la aguja de inyección (26G, 5/8" (0,45 x 16 mm)), pero no retire el capuchón de plástico de la aguja. Acople la aguja a la jeringa de inyección que contiene el medicamento.

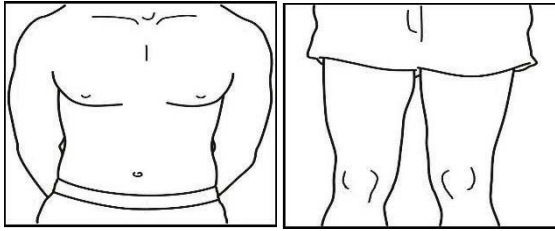


3.6 Compruebe que no haya burbujas de aire. Si las hay, golpee suavemente con el dedo la pared de la jeringa hasta que las burbujas suban a la superficie. Seguidamente, presione el émbolo para expulsar las burbujas de aire.



3.7 Su médico ha calculado su dosis en ml. Expulse el exceso de volumen de la jeringa con el capuchón de la aguja puesto hasta alcanzar el volumen de su dosis.

4. Inyecte la solución de Revestiv[®]

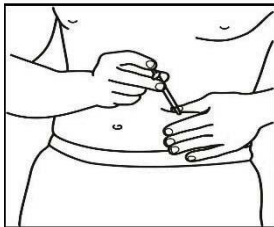


4.1 Localice una zona de su vientre, en la que le resulte fácil administrarse una inyección, o de su muslo si tiene dolor o endurecimiento del vientre (ver el diagrama).

NOTA: No se aplique las inyecciones siempre en la misma zona -cambie de zona (utilice la parte superior, inferior, izquierda o derecha de su vientre) para evitar molestias. Evite las zonas inflamadas, hinchadas, con cicatrices o cubiertas por un lunar, una marca de nacimiento o cualquier tipo de lesión.



4.2 Una vez elegido el punto de inyección, limpie toda la zona con un algodón empapado en alcohol mediante movimientos circulares desde dentro hacia fuera. Deje secar la zona.



4.3 Retire el capuchón de plástico de la aguja que ha preparado para la inyección. Agarre suavemente la piel limpia del punto de inyección con una mano. Con la otra, sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Flexione la muñeca hacia atrás e inserte rápidamente la aguja en un ángulo de 45°.

4.4 Tire ligeramente del émbolo. Si observa sangre en la jeringa, retire la aguja y sustitúyala en la jeringa de inyección por otra nueva y limpia del mismo tamaño. Aún puede utilizar el medicamento que se encuentra dentro de la jeringa. Trate de escoger otro punto de inyección en la misma zona de piel limpia.

4.5 Inyecte el medicamento despacio, presionando el émbolo de forma continuada, hasta que haya inyectado todo el medicamento y la jeringa esté vacía.

4.6 Extraiga rápidamente la aguja de la piel y tire la aguja y la jeringa al recipiente para objetos punzantes. Es posible que sangre un poco. Si fuera necesario, presione con suavidad la zona de inyección con un hisopo o una gasa empapados en alcohol hasta que cese la hemorragia.

4.7 Deseche todas las agujas y jeringas en un recipiente para eliminar objetos punzantes o de paredes gruesas (por ejemplo, un bote de detergente con tapón). Debe utilizar un recipiente resistente a los pinchazos (incluida la tapa y las paredes laterales). Si necesita un recipiente para desechar objetos punzantes, por favor consulte a su médico.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.083

Elaborador: Patheon Italia S.p.A.; Viale G.B.Stucchi, 110; 20900 Monza (MB) Italia.

Acondicionador Secundario: Almac Pharma Services, Seagoe Industrial Estate BT63 5UA, Craigavon, Armagh, UK.

Elaborador del disolvente Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Alemania.

Importado y comercializado por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina. Directora

Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión: Disposición

N°:

CCDS: Vs 6.0





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.01 15:16:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.01 15:16:25 -03:00